KONDENSIERTE IMIDAZOLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Petra Müller
aus Beuel-Bonn

Düsseldorf 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544328_0001

KONDENSIERTE IMIDAZOLE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Petra Müller

aus Beuel-Bonn

Düsseldorf 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. L. Birkofer

Tag der mündlichen Prüfung: 28.6.1979

Meiner lieben Großmutter

gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf angefertigt. Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Möhrle herzlich.

Herrn Professor Dr. L. Birkofer danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

1. QUECKSILBER(II)-EDTA-DEHYDRIERUNG DER N-TERTIÄREN AMINO-HYDROXYLAMINE

1.1. Darstellung der Hydroxylamine 4

1.2. Dehydrierung der Hydroxylamine 15

2. QUECKSILBER(II)-EDTA-DEHYDRIERUNG DER N-HYDROXY-IMIDAZOLIDINE 22

2.1. Darstellung der N-Hydroxy-imidazolidine 23

2.2. Dehydrierung der N-Hydroxy-imidazolidine 29

2.3. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte

2.3.1. Amidin-N-Oxid 32

2.3.2. Hydroxylamin-Lactam 38

2.3.3. Oxim-Lactam 44

2.4. Diskussion der Reaktionsmechanismen 54

2.4.1. Darstellung und Dehydrierung von N-(2-Dimethylamino-1-phenyl-ethyl) hydroxylamin 67

2.4.2. Versuch einer Hydridabstraktion mit Triphenylcarbenium-fluoroborat 71

3. KONDENSIERTE IMIDAZOLE

3.1. Kondensierte Imidazole aus α-Amino-Nitronen 74

3.2. Diskussion des Reaktionsmechanismus 77

3.3. Kondensierte Imidazole aus Oxadiazinen 80

ZUSAMMENFASSUNG 82

EXPERIMENTELLER TEIL

	Seite
1. Allgemeine Angaben	90
2. Darstellung der Aminoxime	92
3. Reduktionsversuche der Aminoxime	94
4. Darstellung der Hydroxylamine	97
5. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine	103
6. Darstellung der cyclischen Amino-Nitrone	110
7. Darstellung der N-Hydroxy-imidazolidine	111
8. Nachweis der Imidazolidine	114
9. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der N-Hydroxy-imidazolidine	116
10. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte	120
11. Umsetzung der cyclischen Amino-Nitrone zu kondensierten Imidazolen	130
12. Umsetzung der Oxadiazine zu kondensierten Imidazolen	134
LITERATURVERZEICHNIS	138
LEBENSLAUF	141

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

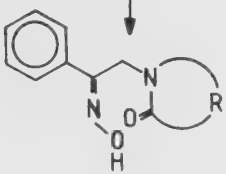
Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen kann die Oxim-Funktion als Nachbargruppe eine Reaktionsbeteiligung durchführen, wie am Beispiel der isomeren cyclischen α-Aminoacetophenonoxime gezeigt werden konnte [1)2)]:

Z-Aminoxim

1

Dihydrooxadiazin

2



Z-Oxim-Lactam

3

Aus dem Z-Aminoxim 1 entsteht das Dihydrooxadiazin 2, das in Abhängigkeit von den sterischen Verhältnissen erneut dehydriert und anschließend zum Z-Oxim-Lactam 3 hydrolysiert werden kann.

---

1) H. Möhrle und R. Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973).

2) R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970.

E-Aminoxim
4

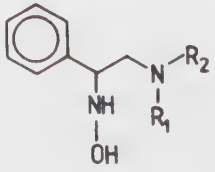
Nitron
5

Das isomere E-Oxim 4 führt in jedem Falle - auch bei höhergliedrigem Aminheterocyclus - zum cyclischen Nitron 5. Daraus ist ersichtlich, daß die Oxim-Nachbargruppe sowohl einen Ringschluß über den Sauerstoff als auch über den Stickstoff zuläßt, also 6- und 5-Ringbildung gleichermaßen möglich ist, wobei die Bildung von Oxadiazin bzw. Nitron von der sterischen Anordnung der Oximhydroxy-Gruppe abhängt.

Es erhob sich deshalb die Frage, wie sich die Hydroxylamin-Funktion als Nachbargruppe verhält, die ebenfalls beide Möglichkeiten der N- und O-Addition an eine Iminium-Struktur besitzt, gleichzeitig aber selbst oxidativ empfindlich ist.

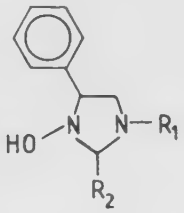
Ziel dieser Arbeit war es daher:

1. Als Modellsubstanzen tertiäre Amine mit Hydroxylamin-Nachbargruppe des Typs 6 zu synthetisieren.



6

2. Die bei einer Dehydrierung mit "participation" von 6 als potentielle Zwischenprodukte zu erwartende cyclische N-Hydroxy-imidazolidine der Struktur 7 darzustellen.



7

3. Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6 durchzuführen und die Reaktionsprodukte zu isolieren und zu identifizieren, um festzustellen:
   a) welche der Stickstoff-Funktionen primär dehydriert wird, das Amin oder die Hydroxylamin-Gruppe,
   b) und ob eine Nachbargruppenbeteiligung der genuinen Hydroxylamin-Funktion oder einer durch Oxidation primär gebildeten Oxim-Gruppe eintritt.
4. Eine Überprüfung vorzunehmen, ob bei der Dehydrierung von 6 Reaktionsprodukte mit der Struktur 7 auftreten, oder ob Dehydrierungsprodukte von 7 mit denen von 6 identisch sind, was ebenfalls einen Verlauf der Umsetzung von 6 über 7 nahelegen würde.

1. QUECKSILBER(II)-EDTA-DEHYDRIERUNG DER N-TERTIÄREN AMINO-HYDROXYLAMINE

1.1. Darstellung der Hydroxylamine

Die N-(1-Phenyl-2-amino-ethyl)hydroxylamine sollten durch Reduktion der entsprechenden Oxime mit Natriumcyanoborhydrid einfach darzustellen sein [3].

1/4 6

Die Ausgangsoxime sind leicht zugänglich und die Einzelisomere beschrieben [2)4)5)]. Eine Isomerentrennung ist wegen nachfolgender Reduktion zum Hydroxylamin nicht erforderlich. Mit Natriumcyanoborhydrid erhielten Borch, Bernstein, Durst [3] bei verschiedenen Oximen gute Ergebnisse, dabei fand bei Ketoximen eine selektive Reduktion in glatter Reaktion zum Hydroxylamin statt. Eine Weiterreduktion zum Amin wurde nicht beobachtet.

---

3) R.F. Borch, M.D.Bernstein und H.D.Durst, J.Am.Chem.Soc. 93, 2897 (1971).

4) H.P. Fischer und C.A.Grob, Helv.Chim.Acta. 45, 2530 (1962).

5) B.Unterhalt, Arch.Pharm. (Weinheim) 300, 38 (1967).

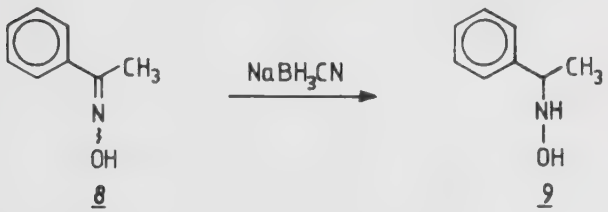
Unter Anwendung der angegebenen Reduktionsbedingungen [3] auf Piperidinoacetophenonoxim wurde von uns lediglich Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen:

a) Erhöhung der Temperatur

b) pH-Erniedrigung (bis schwach sauer)

c) inverse Zugabe

brachte keine Veränderung.



8 9

Dagegen wurde im Testversuch zur Überprüfung der Reaktionsbedingungen N-(α-Methyl-benzyl)-hydroxylamin(9)- durch Reduktion von Acetophenonoxim mit Natriumcyanoborhydrid - in ähnlicher Ausbeute erhalten wie von den Autoren [3]. Die analytischen Daten von 9 stimmten mit der Literatur [3] überein.

Eine Reduktion von Piperidinoacetophenonoxim fand auch bei Anwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel nicht statt.

---

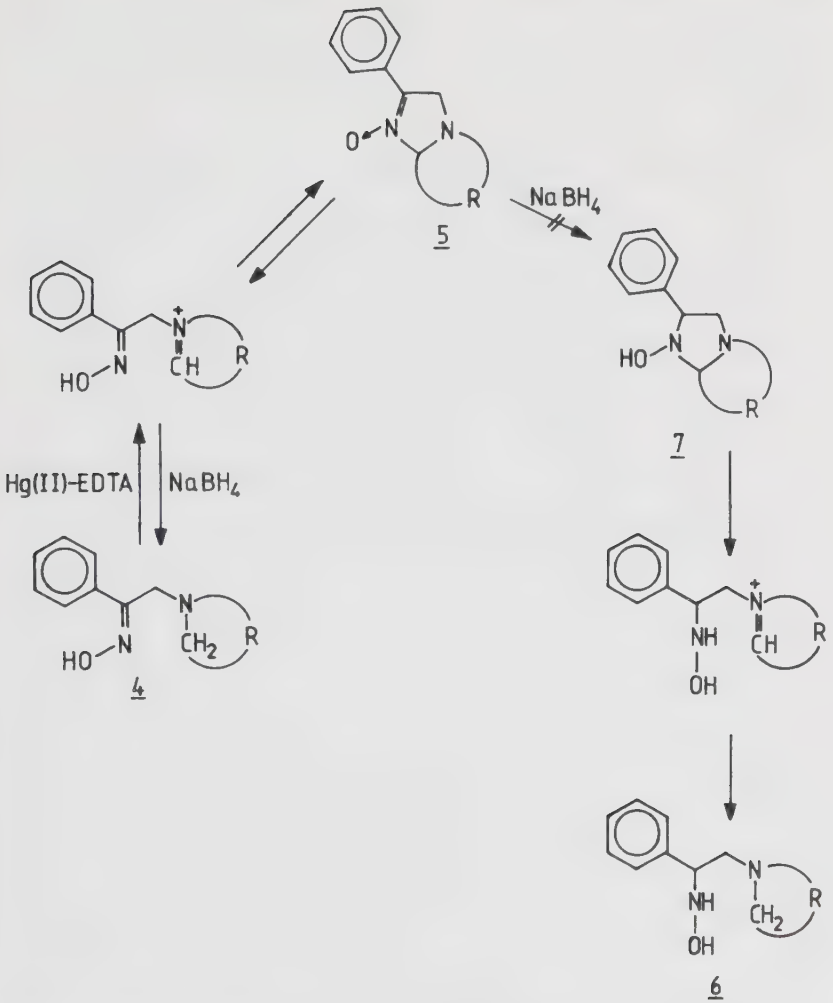
6) H.Feuer, B.F. Vincent, Jr. und R.S. Bartlett, J.Org. Chem. 30, 2877 (1965).

Das Ausbleiben der entsprechenden Reduktionen könnte auf die Basizität des Aminrestes oder auf das protische Lösungsmittel, z.B. Methanol oder Wasser, zurückzuführen sein.
Deshalb wurde eine Reduktion im weniger polaren Lösungsmittel Ether mit Lithiumalanat durchgeführt.

1/4 10

Dabei wurde die Oxim-Gruppe zwar erwartungsgemäß angegriffen, aber die Reaktion verlief sofort weiter bis zum Amin, ohne die Möglichkeit, die Hydroxylamin-Zwischenstufe zu isolieren. Neben anderen Reaktionsprodukten entstand in 34proz. Ausbeute das Diamin 10. Schmelzpunkt und Infrarotspektrum waren mit der Vergleichssubstanz identisch.

Da die Versuche zur Reduktion der Aminoxime erfolglos waren, sollte ein neuer Weg zur Darstellung der Hydroxylamine beschritten werden.
Es ist bekannt, daß die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der E-Aminoxime 4 über eine Methylen-Iminium-Verbindung zu den entsprechenden Nitronen führt.



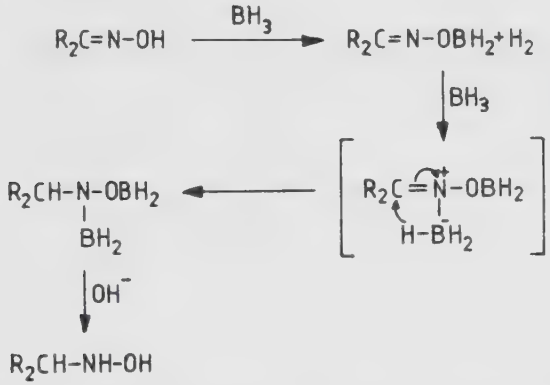
Daher schien es möglich, daß eine Reduktion der Nitrone 5 mit komplexen Borhydriden über das Zwischenprodukt 7 die Hydroxylamine 6 ergibt, wobei zuerst Reduktion zum N-Hydroxy-

aminal 7, dann bei Einhaltung eines neutralen bis schwach sauren pH-Wertes Aminalspaltung und schließlich Reduktion der Iminium-Funktion zum offenen Hydroxylamin 6 stattfinden könnte.

Die Darstellung der Nitrone erfolgte durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der entsprechenden E-Aminoxime [2]. Die Reduktion mit Natriumborhydrid in wäßrig-ethanolischer Lösung ergab aber nicht das Hydroxylamin 6 , sondern in 48proz. Ausbeute das Ausgangsprodukt des Nitrons, nämlich stereospezifisch das E-Aminoxim 4. Die Ringöffnung erfolgt also sehr wahrscheinlich nicht nach der Reduktion zum N-Hydroxyaminal, sondern bereits vorher, so daß nur eine Reduktion der primär entstandenen Iminium-Doppelbindung stattfand.

Im Boranmethylsulfid (BMS) liegt ein stabiler, hoch konzentrierter Borankomplex vor, der ca. 10 molar an BH_3 ist. Besondere Vorteile von BMS bestehen in der Mischbarkeit mit aprotischen Lösungsmitteln und der - wegen der Flüchtigkeit der aus BMS entstehenden Hydrolyseprodukte - einfachen Aufarbeitung der Reaktionsansätze.

Reduktionen von Oximen mit Borankomplexen sind in der Literatur beschrieben [7)8)].



Der Reaktionsmechanismus ist aber nicht eindeutig geklärt [8)]. Entweder reagiert zunächst der acide Wasserstoff der Oximhydroxy-Gruppe, gefolgt von der eigentlichen Reduktion der C=N-Doppelbindung [6)], oder die Addition an die Imin-Funktion stellt den ersten Schritt dar.

---

7) C.F.Lane, J.Org.Chem. 39, 1437 (1974).

8) H.J.Brown, P.Heim und N.M.Yoon, J.Am.Chem.Soc. 92, 1637 (1970).

Ein Reduktionsversuch der Aminoxime mit BMS erschien sinnvoll, weil erstens eine Durchführung im aprotischen Lösungsmittel möglich war und zweitens - im Gegensatz zur Reduktion von Oximen mit Lithiumalanat - eine Reduktion zum Amin bislang nicht beobachtet wurde [9].

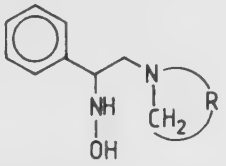
1a-d/4a-d 6a-d

	R
a	$-[CH_2]_5-$
b	$-[CH_2]_4-$
c	$-[CH_2]_3-$
d	(N)$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$

9) C.F.Lane, Aldrichimica Acta 8, 20 (1975).

Die Hydrierung der Aminoxime 1a-d/4a-d wurde in absolutem Ether [9] durchgeführt und BMS in etwas mehr als doppelt molarer Menge zugegeben, weil - bedingt durch den Aminheterocyclus - zusätzlich ein Aminborankomplex entstehen konnte. Nach einstündiger Reaktionsdauer wurden die weiß ausgefallenen Komplexe durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff zerstört und gleichzeitig die Hydroxylamine 6a-d in Form ihrer Dihydrochloride erhalten.

Die häufig hygroskopischen Salze konnten in den meisten Fällen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Ethanol analysenrein erhalten werden. Die Konstitution wurde durch IR-, NMR- und MS-Spektren gesichert.

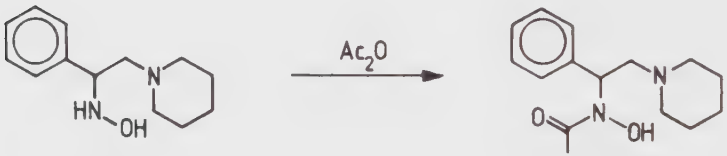


6a-d

Nr.	Schmp. [°C] HCl-Salz	Schmp. [°C] Base	Ausbeute [%] Base	R_f (F II)
6a	176 - 178	ölig	41	0.49
6b	196 - 199	69 - 71	66	0.51
6c	ab 170 Zers.	109 - 112	65	0.32
6d	96 - 98	66 - 69	53	0.57

Tab.I: N-(1-Phenyl-2-amino-ethyl)hydroxylamine

Ein chemischer Nachweis der reduzierenden Wirkung der Hydroxylamin-Gruppe wurde durch die Reaktion von Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) zu Triphenylformazan [10-12] erbracht.



6b 12b

Das Vorliegen einer Hydroxylamin-Funktion konnte weiterhin durch Acetylierung des Hydroxylamins 6b mit Acetanhydrid in Pyridin nachgewiesen werden.

Wie aus der Elementaranalyse und den Spektren hervorging, erfolgte nur eine einfache Substitution am Stickstoff oder Sauerstoff der Hydroxylamin-Gruppe. Das Infrarotspektrum von 12b beweist jedoch eine N-Acetylierung. Die Banden bei 3070 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} wurden auch bei anderen N-Acetyl-hydroxylaminen in diesen Bereichen gefunden und der OH- bzw. CO-Gruppe zugeordnet [13], während die entsprechenden O-Acetyl-hydroxylamine eine charakteristische Bande im Bereich von 1760 cm^{-1} zeigten.

---

10) G.A.Snow, J.Chem.Soc. 1954, 2588.

11) M.A.T.Rogers, J.Chem.Soc. 1955, 769.

12) A.W.Nineham, Chem.Rev. 55, 355 und 422 (1955).

13) H.Ulrich und A.A.R.Sayigh, J.Chem.Soc. 1963, 1098.

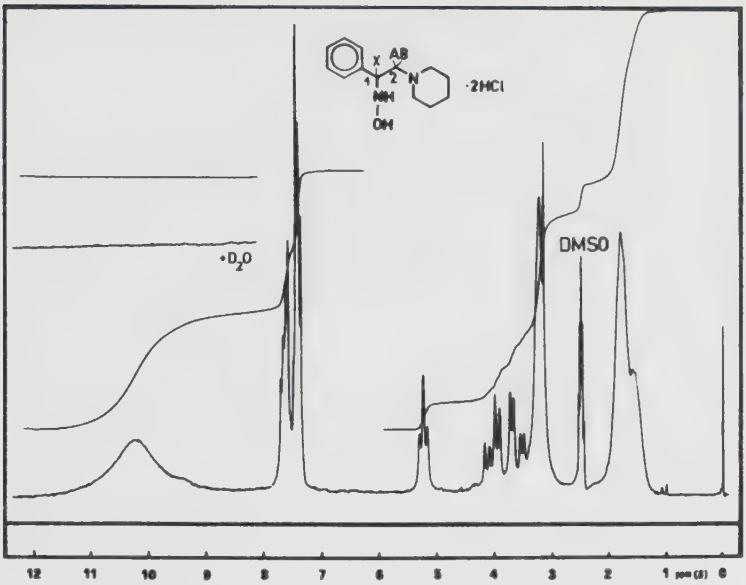


Abb.I: 80 MHz-^{1}NMR-Spektrum von 6b·2HCl in DMSO-d_6

In dem NMR-Spektrum von 6b·2HCl erscheinen bei tiefstem Feld in einem breiten Signal bei δ = 11.5-9.0 ppm die aciden Ammonium-Protonen und das O<u>H</u>-Proton der Hydroxylamin-Gruppe. Das Signal tritt nach D_2O-Austausch nicht mehr auf.
Die aromatischen ortho-Protonen (δ = 7.63 ppm) sind gegenüber den anderen aromatischen Protonen (δ = 7.49 ppm) etwas tieffeldverschoben.
Es ist deutlich erkennbar, daß die Protonen an C-1 und C-2 ein ABX-System bilden, nämlich mit δ_X = 5.27 ppm, $\delta_A \sim$ 4.07 ppm, $\delta_B \sim$ 3.63 ppm, J_{AX} = 6.5 Hz, J_{BX} = 5.0 Hz und J_{AB} = 14.4 Hz.

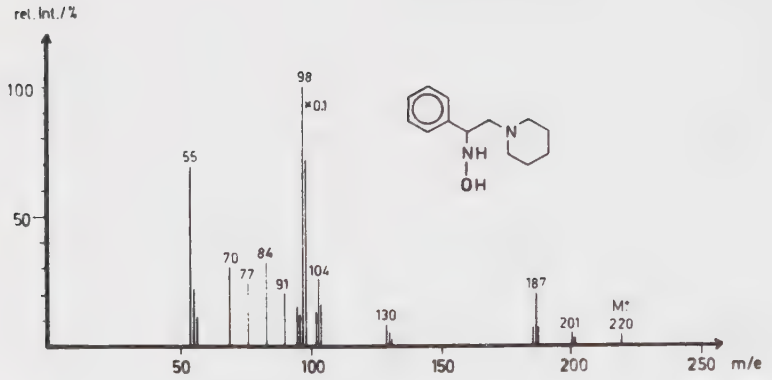


Abb. II: Massenspektrum von 6b

Auch das Massenspektrum bestätigt die Struktur von 6b. In Übereinstimmung mit anderen Hydroxylaminen [14] besitzt der Molpeak $[M^{+}_{\cdot}]$ bei m/e 220 sehr geringe Intensität. Durch Abspaltung von OH [M-17] , H_2O [M-18] und einem weiteren Wasserstoffradikal erhält man die Peaks bei m/e 203, m/e 202, m/e 201. Das Fragment m/e 187 entsteht durch Abspaltung der Hydroxylamin-Gruppe. Der Basepeak m/e 98 entspricht dem N-Methylen-Piperidinium-Ion, aus dem nach α-Spaltung und Wasserstoffübertragung die Fragmente m/e 70, m/e 57 resultieren [15].

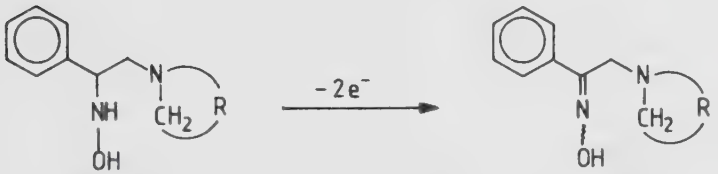
---

14) R.T.Coutts und G.Mukherjee, Org.Mass Spectrom. 3, 63 (1970).

15) A.M.Duffield, H.Budzikiewicz, D.H.Williams und C.Djerassi, J.Am.Chem.Soc. 87, 810 (1965).

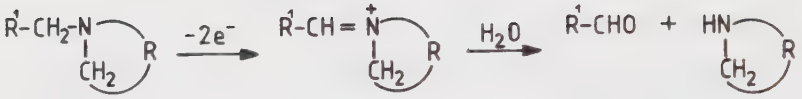
1.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der N-(1-Phenyl-2-amino-ethyl)hydroxylamine

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d ließ grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten der Umsetzung zu. Zunächst hängt der Reaktionsverlauf entscheidend von der Primärdehydrierung ab, die schon an verschiedenen Positionen erfolgen kann.

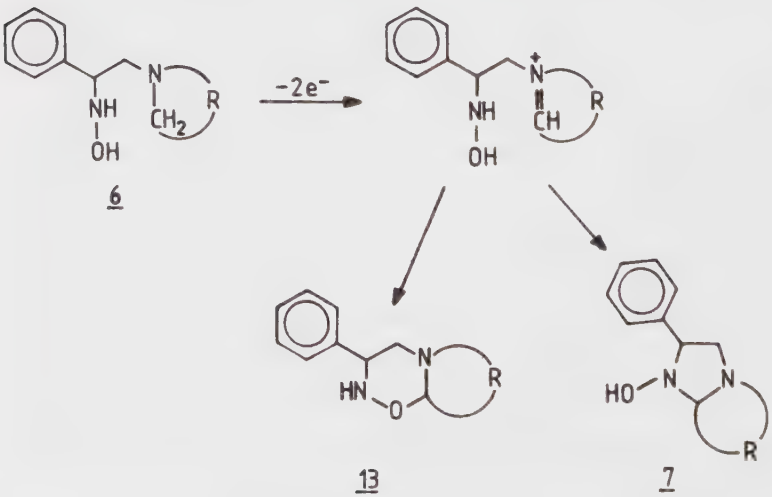


6a-d 1a-d/4a-d

Dabei ist zu beachten, daß die Hydroxylamin-Gruppe selbst dehydrierbar ist. Wenn der Angriff zuerst an der "Nachbargruppe" stattfindet, so ist als erstes Dehydrierungsprodukt das entsprechende Oxim - wahrscheinlich als Isomerengemisch - zu erwarten. Eine Weiterdehydrierung des Oxims bzw. der Konfigurationsisomeren nach den bei Engelsing [2] gezeigten Mechanismen könnte sich anschließen.



Bei tertiären cyclischen Aminen kommt es bei Abwesenheit intramolekularer Wechselwirkungen mit dem Substituenten auch zur Dehydrierung in die Seitenkette, wobei durch anschließende Hydrolyse Spaltung in Aldehyd und sekundäres Amin eintritt.



6 13 7

Die Primärdehydrierung kann aber auch im Aminheterocyclus stattfinden, weil bei Anwesenheit einer nucleophilen Nachbargruppe in geeigneter Stellung in der Seitenkette die erste

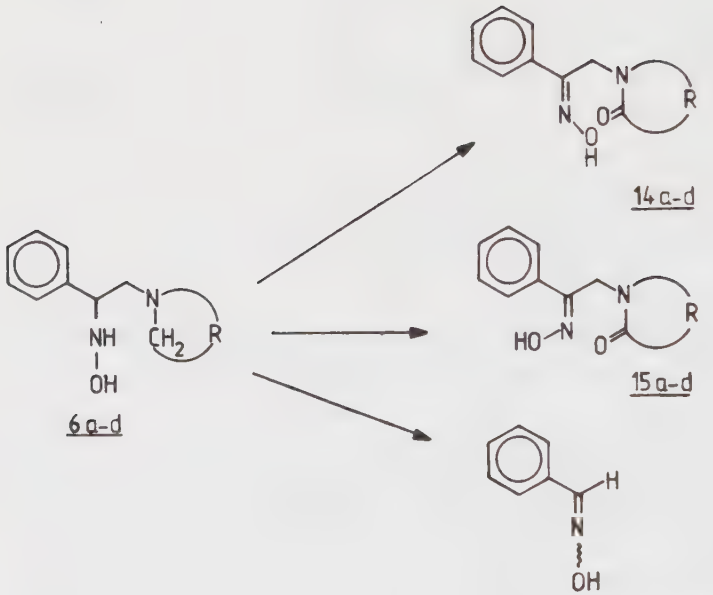
Dehydrierung im Aminheterocyclus konformativ bevorzugt ist. Es bestehen dann zwei Möglichkeiten der Stabilisierung durch die Nachbargruppe:

1. Reagiert die Hydroxylamin-Gruppe als OH-acide Funktion, so wäre als erstes Dehydrierungsprodukt das Perhydrooxadiazin 13 zu erwarten.
2. Fungiert die Hydroxylamin-Gruppe als NH-acide Funktion, so müßte das N-Hydroxyaminal 7 erhalten werden.

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d wurde in der üblichen Weise [2] mit sechs Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt. Die Quecksilberabscheidung lag sehr hoch. Sie entsprach in Abhängigkeit von der Heterocyclengröße des eingesetzten Hydroxylamins 6a-d dem Entzug von vier oder sechs Elektronen.

Nach Abtrennung des abgeschiedenen Quecksilbers wurden zunächst die neutralen Ansätze jeweils mit Ether und Chloroform extrahiert. Auch durch eine andere Aufarbeitung der Ansätze durch Alkalisierung mit Pottasche und erneuter Extraktion mit den genannten Lösungsmitteln wurden keine anderen Produkte erhalten.

Etherextrakt

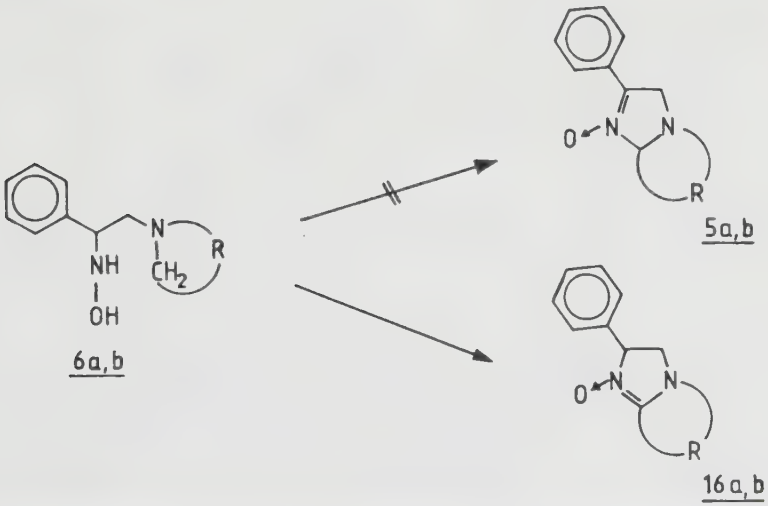


Das Dünnschichtchromatogramm des Etherextraktes zeigte in Fließmittel III vier Flecke. Säulenchromatographisch (F III) ließ sich das Gemisch in zwei Fraktionen auftrennen, die jeweils zwei Substanzen enthielten.

Das primär erhaltene Eluat wurde eingeengt und mit einem gekoppelten System Gaschromatograph/Massenspektrometer untersucht. Das Massenspektrum ergab, daß es sich um Benzaldoxim handelte, was anhand von Vergleichsspektren bestätigt wurde. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte für diese Substanz zwei Flecke, weil Benzaldoxim als Isomerengemisch vorlag.

Das zweite Eluat kristallisierte nach dem Einengen durch und wurde zunächst massenspektrometrisch als Oxim-Lactam 14/15 identifiziert. Die Struktur wurde später durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren gesichert. Die beiden Flecken im Dünnschichtchromatogramm ließen darauf schließen, daß es sich auch hier um ein Gemisch der Konfigurationsisomeren handelte.

Chloroformextrakt



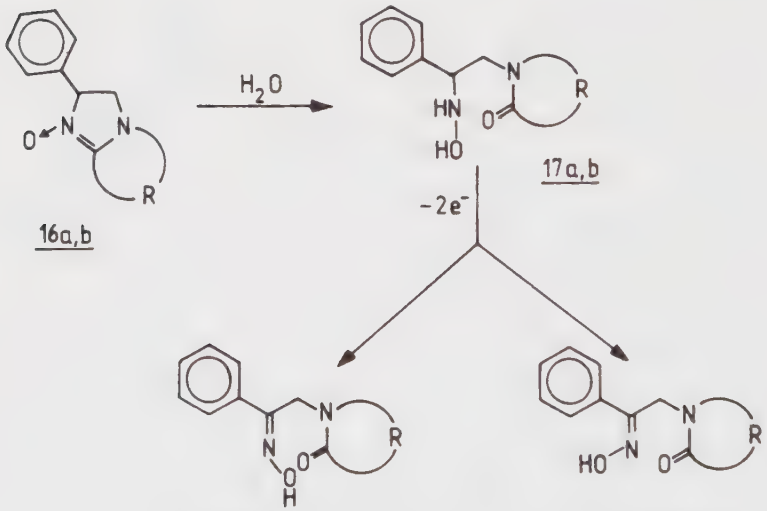
6a,b

5a,b

16a,b

Der Chloroformextrakt enthielt nur im Falle der Edukte 6a,b jeweils ein Produkt, das nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen zunächst einheitlich war und eine Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung nicht rot färbte. Bei schneller Aufarbeitung konnte das Produkt durch Anfällen mit absolutem Ether kristallin erhalten werden. Es war sehr hygroskopisch und neigte zur Polymerisation.

Das Massenspektrum des Dehydrierungsprodukts 16a ergab einen Molekülpeak mit der Massenzahl MZ 230. Da das Nitron 5a mit der Molmasse MZ 230 bekannt ist und das Dehydrierungsprodukt 16a vollkommen andere Eigenschaften (Schmelzpunkt, R_f-Wert) zeigte, wurde für das Reaktionsprodukt jeweils die Struktur eines Amidin-N-Oxids 16a,b postuliert. Sie wurde durch NMR- und IR-Spektren, Elementaranalyse und chemische Beweise gesichert.



16a,b 17a,b 14a,b 15a,b

Bei mehrstündiger Aufbewahrung des Chloroformextraktes wurde zunächst dünnschichtchromatographisch eine Zersetzung der Reaktionsprodukte 16a,b zu einer TTC-positiven Substanz und zu den isomeren Oxim-Lactamen 14a,b/15a,b festgestellt. Die TTC-positiven Produkte konnten durch spektroskopische Analyse und Derivatbildung als die Hydroxylamin-Lactame 17a,b identifiziert werden.

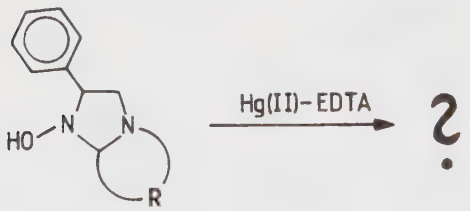
Eine Isolierung war dabei nur von 17b möglich. Das Hydroxylamin-Lactam 17b entstand quantitativ aus kristallinem Amidin-N-Oxid 16b, das in absolutem Ether suspendiert und mehrere Wochen stehengelassen wurde. Die Struktur 17b wurde durch Massen-, IR-, NMR-Spektren und die Elementaranalyse bestätigt.

6a-d 1a-d/4a-d

Eventuell erwartetes Aminoxim 1a-d/4a-d trat bei den Dehydrierungen nicht auf.

2. QUECKSILBER(II)-EDTA-DEHYDRIERUNG DER N-HYDROXY-IMIDAZOLIDINE

Aus den Dehydrierungsprodukten 16a,b wird ersichtlich, daß bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a,b offenbar die Hydroxylamin-Nachbargruppe als NH-acide Funktion reagiert. Aus der hohen Quecksilberabscheidung ist zu schliessen, daß mehrfache Dehydrierungen stattfinden.

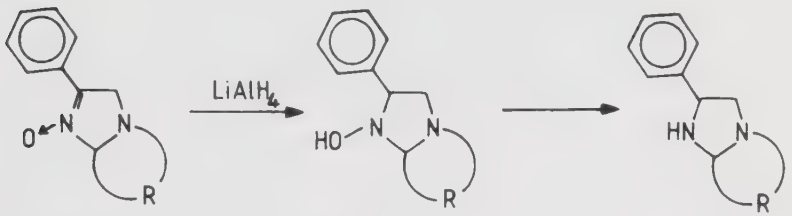


7a-d

Deshalb sollten die N-Hydroxyaminale 7a-d, die für den Fall einer Nachbargruppenbeteiligung des Hydroxylamin-Stickstoffs als erstes Dehydrierungsprodukt postuliert worden waren, dargestellt und ebenfalls der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung unterworfen werden.

2.1. Darstellung der N-Hydroxy-imidazolidine

Nach Exner [16] lassen sich N-Oxide bzw. Nitrone mit Lithiumalanat zu den entsprechenden N,N-Dialkylhydroxylaminen reduzieren. Auf diese Weise sind verschiedentlich N-disubstituierte Hydroxylamine dargestellt worden [17][18].



5a-d 7a-d 11a-d

Da die Nitrone 5a-d durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der entsprechenden E-Aminoxime [2] zugänglich waren, sollte mit diesen eine derartige Reduktion versucht werden. Unter den angegebenen Bedingungen [16] verlief die Reduktion glatt in zwei Stunden bei Raumtemperatur.

Dünnschichtchromatographisch konnten jeweils zwei Substanzen identifiziert werden, wovon die eine, in größerer Menge, dem erwarteten N-Hydroxyaminal 7a-d entsprach. Dieses kristalli-

---

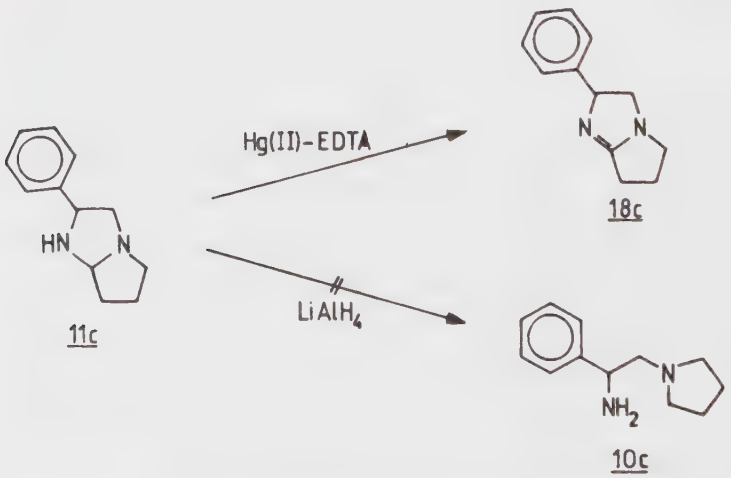
16) O.Exner, Collect.Czech.Chem.Commun. 20, 202 (1955).

17) J.Thesing und W.Sirrenberg, Chem.Ber. 92, 1748 (1959).

18) M.C.Kloetzel, F.L.Chubb, R.Gobran und J.L.Pirkus, J.Am.Chem.Soc. 83, 1128 (1961).

sierte aus Ether und konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren analysenrein erhalten werden. Die Konstitution wurde spektroskopisch gesichert. Eine reduktive Aminalspaltung, wie sie zuvor vermutet worden war, erfolgte nicht.

Die andere Verbindung wurde nur im Falle von 11c isoliert. Nach Abtrennung des N-Hydroxyaminals 7c über eine Kieselgelsäule (F III) konnte 11c durch Elution mit Methanol erhalten werden. Im spektroskopischen Verhalten stimmte 11c eindeutig mit dem von Kamper [19] beschriebenen Aminal überein.

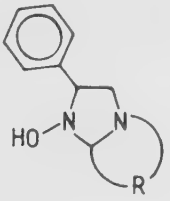


Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung des Aminals 11c führte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kamper bei

---

19) Chr.Kamper, Dissertation FU Berlin 1977.

nicht quantitativer Umsetzung unter anderem zu dem Amidin 18c, das mit Hilfe von Vergleichsspektren identifiziert wurde. Auch die Reduktion der Nitrone 5a-d mit Lithiumalanat ergab lediglich die Aminale. Eine weitere Reduktion unter Aminalspaltung zum Diamin 10c fand, wie auch von Kamper [19] beobachtet wurde, nicht statt.



7a-d

Nr.	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]	R_f (F III)
7a	126 - 127	61	0.60
7b	127 - 129	54	0.63
7c	145 - 148	62	0.29
7d	133 - 136	62	0.45

Tab.II: N-Hydroxy-imidazolidine

Zum Nachweis der Hydroxylamin-Funktion wurde die TTC-Reaktion [10-12] angewendet. Auch dünnschichtchromatographisch konnten die Hydroxylamine mit TTC detektiert werden, was von besonderem Interesse war, da sie nur eine ganz schwache Fluoreszenzlöschung des UV-Lichtes zeigten.

Am Beispiel 7a soll das NMR-Spektrum und das Massenspektrum erläutert werden.

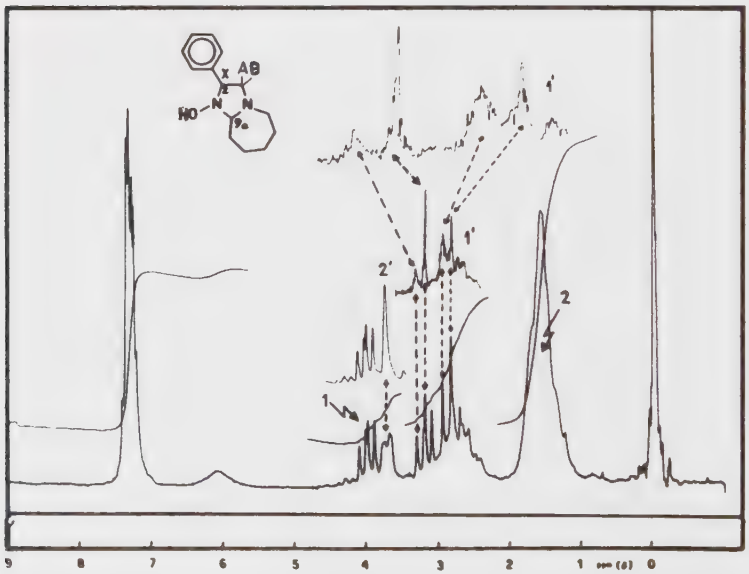


Abb.III: 80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 7a in $CDCl_3$

Im NMR-Spektrum von 7a erscheinen bei tiefstem Feld die Signale der aromatischen Protonen in einem Multiplett von δ = 7.31 - 7.16 ppm. Das breite Signal bei δ = 6.10 ppm ist dem Proton der N-Hydroxy-Funktion zuzuordnen, wie es auch der Integrationsdifferenz vor und nach dem D_2O-Austausch zu entnehmen ist. Ein breites Signal bei höchstem Feld δ = 1.0 - 2.0 ppm zeigt acht Methylenringprotonen an. Da das Molekül zwei Chiralitätszentren in C-2 und C-9a besitzt, liegt die Substanz wahrscheinlich als Diastereomerengemisch vor, wodurch das Spektrum sehr komplex wird. Außerdem treten nach 24 stündiger Aufbewahrung in $CDCl_3$ neue Signale auf, die darauf schließen lassen, daß sich die stereoisomeren Formen durch den Einfluß des Lösungsmittels umwandeln. Die Protonen an C-2 und C-3 bilden ein ABX-System, wovon der X-Teil als Doppeldublett durch den Einfluß des benachbarten Stickstoffs bei relativ tiefem Feld δ = 4.09 - 3.88 ppm erscheint. In Näherung beträgt J_{AX} = 7.4 Hz und J_{BX} = 9.6 Hz. Durch Einstrahlung der Resonanzfrequenz von Proton X ($\not$ 1) vereinfachen sich die Signale für Proton A und B, da die Kopplung mit X entfällt. Es wird nun ein AB-System (1') im Bereich von δ = 3.29 - 2.81 ppm sichtbar. Bei Einstrahlung in das Signal der Methylenringprotonen ($\not$ 2) entsteht aus dem breiten Signal bei δ = 3.86 - 3.62 ein Singulett (2'), das dem Proton an C-9a zugeordnet wird, das nun nicht mehr mit den Protonen an C-9 koppeln kann.

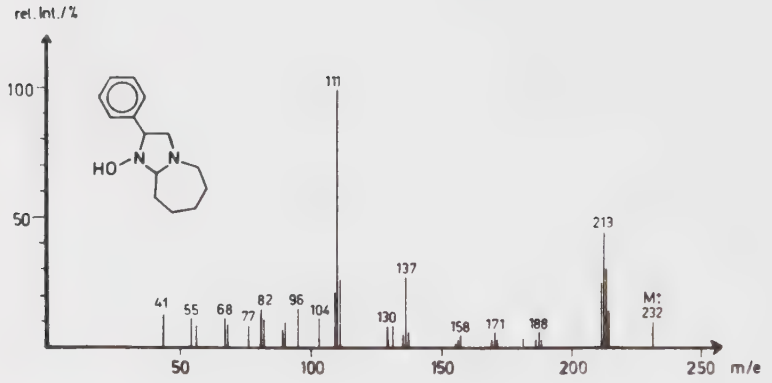


Abb.IV: Massenspektrum von 7a

Das Massenspektrum von 7a zeigt, daß ebenso wie bei den Hydroxylaminen 6 auch bei den N-Hydroxyaminalen 7 aus dem Molekülion $[M^{+\cdot}]$ bei m/e 232 zunächst OH $[M-17]$, H_2O $[M-18]$ und ein weiteres Wasserstoffradikal abgespalten wird. Das Fragment m/e 137 entsteht durch Abspaltung des Phenylringes. Der Basepeak m/e 111 zeigt die Beständigkeit des Heteroringes, der bevorzugt als ganzes abgespalten wird. Der weitere Zerfall führt zu Peaks bei m/e 96, 82, 68, 55 und 41 [2].

2.2 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der N-Hydroxy-imidazolidine

Die Dehydrierung der N-Hydroxyaminale 7a-d erfolgte unter denselben Bedingungen wie bei den Hydroxylaminen 6a-d. Die Quecksilberabscheidung entsprach je nach Substanz dem Entzug von zwei oder vier Elektronen.
Die eingeengten Ansätze wurden mit Ether und Chloroform extrahiert. Durch alkalische Aufarbeitung wurden dieselben Produkte erhalten.

Etherextrakt

7a-d 14a-d/15a-d

7c 5c

Etherextrakt

7d

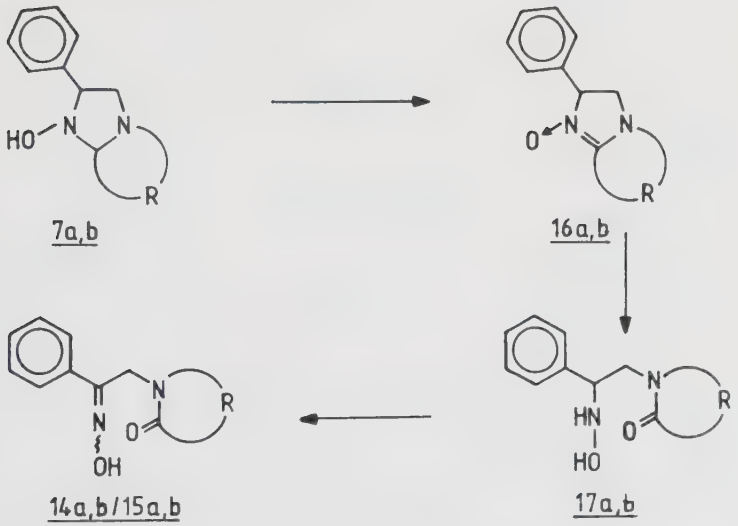
31d

In allen Fällen enthielt der Etherextrakt das Isomerengemisch der Oxim-Lactame 14/15, wie es auch bei der Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d gefunden worden war.

Im Etherextrakt des Dehydrierungsansatzes von 7c befand sich zusätzlich in etwa gleicher Menge das Nitron 5c, das nach säulenchromatographischer Abtrennung anhand von IR-Vergleichsspektren identifiziert wurde.

Zu einem geringen Prozentsatz war bei der Dehydrierung von 7d das Imidazol 31d entstanden. Das IR-Spektrum entsprach dem durch unabhängige Synthese dargestellten 31d. (s.S. 75)

Chloroformextrakt



Mit Chloroform konnten wie bei der Dehydrierung von 6a,b die Amidin-N-Oxide 16a,b extrahiert werden, die auch in gleicher Weise zu den Hydroxylamin-Lactamen 17a,b hydrolysiert und zu den Oxim-Lactamen 14a,b/15a,b oxidiert wurden.

2.3. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte

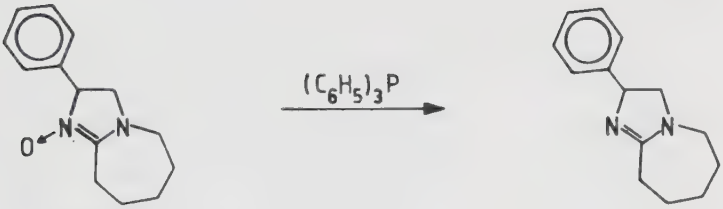
2.3.1. Amidin-N-Oxid

7a,b 16a,b

Zum chemischen Strukturbeweis für 16a,b wurden einige Umsetzungen durchgeführt.
Charakteristisch für Nitrone bzw. N-Oxide ist die Reaktion mit Lithiumalanat zu N-disubstituierten Hydroxylaminen [16].

16a 7a

Im Falle des Amidin-N-Oxids 16a sollte die Reduktion mit Lithiumalanat zu dem schon bekannten N-Hydroxyaminal 7a führen. Tatsächlich wurde eine etherische Suspension von 16a in kurzer Zeit zu 7a reduziert. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleichsspektren.



16a 18a

Ein weiterer Beweis wurde durch Desoxygenierung mit Triphenylphosphin [20)21)] in Eisessig zum Amidin 18a erbracht. Die Umsetzung verlief auch bei verlängerter Reaktionsdauer nicht quantitativ. Das Amidin wurde gaschromatographisch durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz [2)] sowie massenspektrometrisch identifiziert.

---

20) L.Horner und H.Hoffmann, Angew. Chem. 68, 480 (1956).

21) E.Howard und N.F.Olszewski, J.Am.Chem.Soc. 81, 1483 (1959).

Die Amidin-N-Oxid-Struktur des Dehydrierungsproduktes 16a wurde außerdem durch NMR-spektroskopischen Vergleich mit dem Amidin 18a bestätigt.

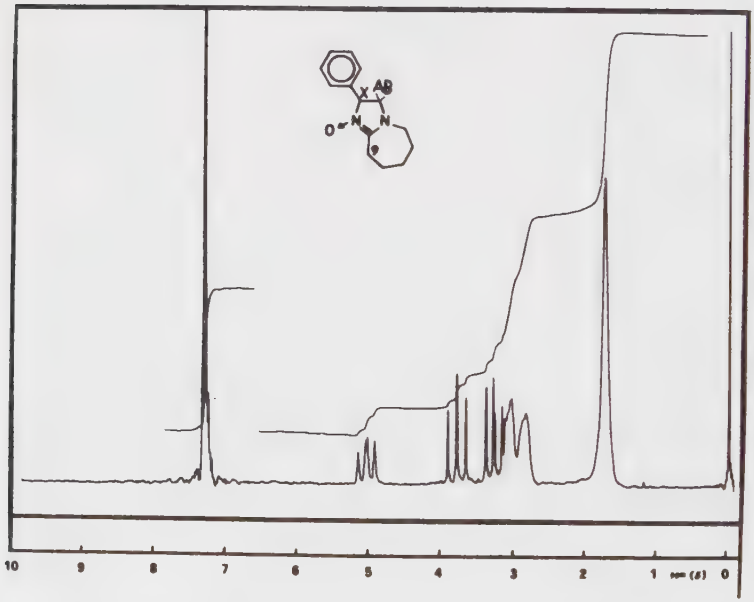


Abb.V: 80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 16a in $CDCl_3$

Nr.	X	A	B	H_2-9
16a	5.07	3.81	3.29	2.85
18a	4.93	3.80	3.22	2.49

Tab.III: Lage der Signalschwerpunkte in den NMR-Spektren von 16a und 18a (Angabe in ppm der δ-Skala, $CDCl_3$)

Wie aus der Tabelle ersichtlich, gleichen sich die Spektren größtenteils. Das ABX-System ist in beiden Fällen vorhanden. Es wird deutlich, daß der Sauerstoff im Amidin-N-Oxid 16a nur eine geringfügige Tieffeldverschiebung des Protons X bewirkt, das als Doppeldublett bei δ = 5.07 ppm erscheint.
Die Kopplungskonstanten können dem Spektrum entnommen werden:
J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 8.2 Hz.
Der AB-Teil ist in sieben Signale aufgespalten. Da die geminale Kopplungskonstante J_{AB} gleich groß ist wie J_{AX}, nämlich 10 Hz, stellt das Signal für Proton A ein Triplett dar.
Die dem Amin-Stickstoff benachbarten Protonen sind nicht äquivalent. Sie erscheinen als breites Signal in beiden Spektren bei ähnlicher Frequenz. Der einzige bedeutende Unterschied zwischen 16a und 18a liegt in der chemischen Verschiebung der Protonen an C-9. So erfährt das Signal im Amidin-N-Oxid durch Anisotropie eine Tieffeldverschiebung von
$\Delta\delta$ = 0.36 ppm gegenüber dem Amidin.
Die übrigen Methylenprotonen unterscheiden sich nur wenig und erscheinen in einem angenäherten Singulett bei
δ = 1.74 ppm bzw. 1.80 ppm.

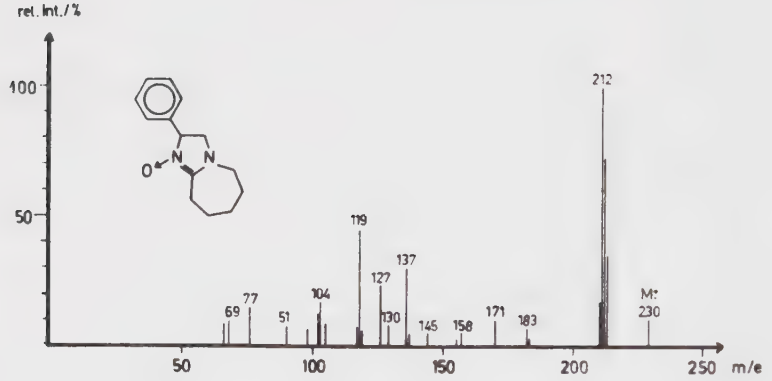


Abb.VI: Massenspektrum von 16a

Das Massenspektrum des Amidin-N-Oxids 16a zeigt, daß aus dem Molekülion bei m/e 230 in Analogie zu anderen N-Oxiden O, OH und OH_2 abgespalten wird [22-25]. Die Eliminierung von Wasser könnte den Basispeak m/e 212 erklären, der aber gleichzeitig auch Basispeak des Amidins 18a ist. Das Massenspektrum des Amidins enthält neben dem Molekülpeak m/e 214 Peaks bei m/e 213 und m/e 212 in ähnlicher Intensität wie das Spektrum des Amidin-N-Oxids 16a.

---

22) N.Bild und M.Hess, Helv.Chim.Acta 50, 1885 (1967).

23) R.Grigg und B.G.Odell, J.chem.Soc. B.1966, 218.

24) T.A.Bryce und J.R.Maxwell, Chem.Comm. 1965, 206.

25) H.Gnichtel, S.Exner, H.Bierbüße und M.Alterdinger, Chem.Ber. 104, 1512 (1971).

Daraus ist eine schrittweise Eliminierung von Sauerstoff und Wasserstoff, wie sie in der Literatur bei einigen N-Oxiden und ihren korrespondierenden Iminen erwähnt wird [26)27)], zu ersehen.

Aus dem Amidin $[M^{+}_{\cdot}]$ 214 entsteht einerseits durch Abspaltung des Phenylringes das Ion m/e 137, andererseits wird durch α-Spaltung des Aminheterocyclus und Eliminierung eines Propylrestes das Fragment m/e 171 gebildet.

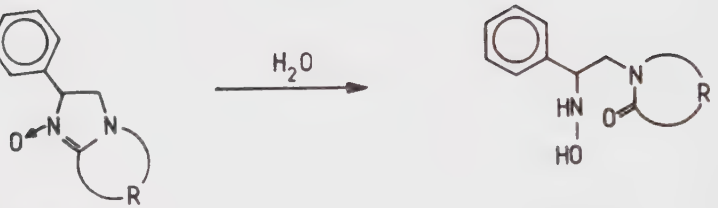
Der intensive Peak m/e 119 resultiert wahrscheinlich aus der Spaltung zu Phenylisocyanat.

---

26) O.Buchardt, Tetrahedron 24, 3139 (1968).

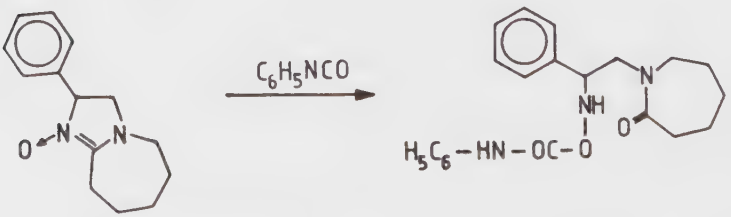
27) A.Tatematsu, H.Yoshizumi, E.Hayaski und N.Nahata, Tetrahedron Lett. 31, 2985 (1967).

2.3.2. Hydroxylamin-Lactam



16a,b 17a,b

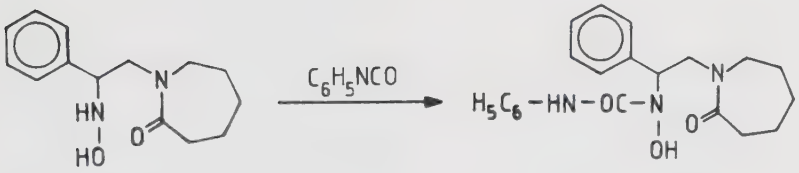
Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6a,b bzw. 7a,b wurde festgestellt, daß die Amidin-N-Oxide 16a,b zu den oxidationsempfindlichen Hydroxylamin-Lactamen 17a,b hydrolysieren. Da es nicht gelungen war, 17a in Substanz zu erhalten, sollte versucht werden, ein stabiles Derivat darzustellen.



16a 19a

Zur Bildung eines Phenylurethans wurde eine Lösung von 16a in Chloroform, die keine positive TTC-Reaktion zeigte, mit Phenylisocyanat versetzt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte viele Reaktionsprodukte, von denen eines nach den

spektroskopischen Untersuchungen dem O-substituierten Hydroxylamin-Lactam 19a entsprechen dürfte.



17a 20a

Hydroxylamin-Lactam 17a, das, wie dünnschichtchromatographisch festgestellt wurde, aus einer Lösung von 16a in Chloroform nach einem Tag entstanden war und eine TTC-Lösung rot färbte, reagierte mit Phenylisocyanat wahrscheinlich zu dem N-carbamoylierten Produkt 20a.

Das Massenspektrum von 19a wie von 20a weist einen Molpeak bei m/e 367 auf. Es ergeben sich jedoch Differenzen im Abbau. Im Infrarot-Spektrum von 19a ist im Gegensatz zu 20a die CO-Bande bei 1724 cm^{-1} vorhanden, welche für O-substituierte Hydroxylamine charakteristisch ist [28-30]. Bei N-substituierten Produkten treten hingegen in diesem Bereich Banden

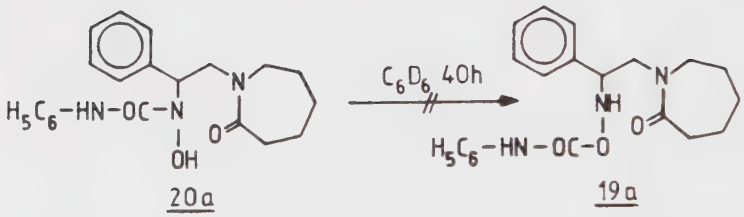
---

28) H.G.Aurich und H.-G.Scharpenberg, Chem.Ber. 106, 1881 (1973).

29) G.Zinner und E.Düerkop, Arch.Pharm. (Weinheim) 301, 776 (1968).

30) G.Zinner und U.Dybowski, Arch.Pharm. (Weinheim) 304, 877 (1971).

erst unterhalb von 1700 cm^{-1} auf [28], wie es auch für 20a (1660 cm^{-1}) zutrifft.



20a 19a

Eine (N→O)-Umcarbamoylierung [31], wie sie vor allem bei Hydroxyharnstoffen mit zum Stickstoff benachbartem tertiären C-Atom beobachtet wurde, trat nicht auf.

---

31) H.G.Aurich, H.-G.Scharpenberg und K.Kabs, Tetrahedron Lett. 1970, 3559.

Die Kernresonanzspektren des Hydroxylamin-Lactams 17b und des Phenyl-urethans 20a, eines Derivates von 17a, sollen erörtert werden.

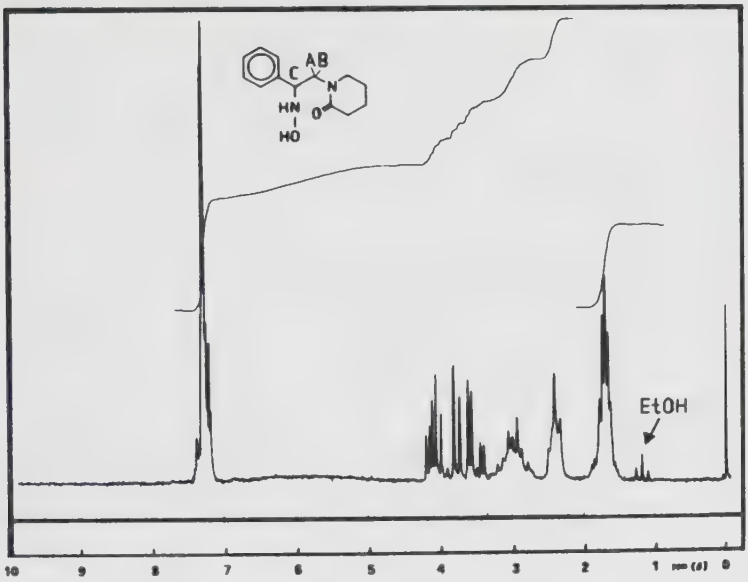


Abb.VII: 80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 17b in $CDCl_3$

In dem NMR-Spektrum von 17b erscheint das breite Signal für die NH- und OH-Protonen, das fast nur durch die Integration zu erkennen ist, bei δ = 6.75 - 4.75 ppm und damit bei etwas höherem Feld als die aromatischen Protonen δ = 7.34 ppm. Die dem Stickstoff und der Carbonyl-Gruppe des Lactamringes benachbarten Protonen kommen bei δ = 3.3 - 2.6 ppm und δ = 2.6 - 2.2 ppm zur Resonanz und damit bei etwas tieferem

Feld als die übrigen Methylenprotonen.

Die Protonen der Ethantriyl-Gruppierung unterscheiden sich in ihrer chemischen Verschiebung nur geringfügig, so daß sie nicht mehr als ABX-System wiedergegeben werden. Deshalb ist eine Bestimmung der chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen A,B,C sowie eine Zuordnung der Kopplungskonstanten nicht auf einfache Weise möglich. Gemeinsam erscheinen sie in einem Multiplett von δ = 4.2 - 3.3 ppm.

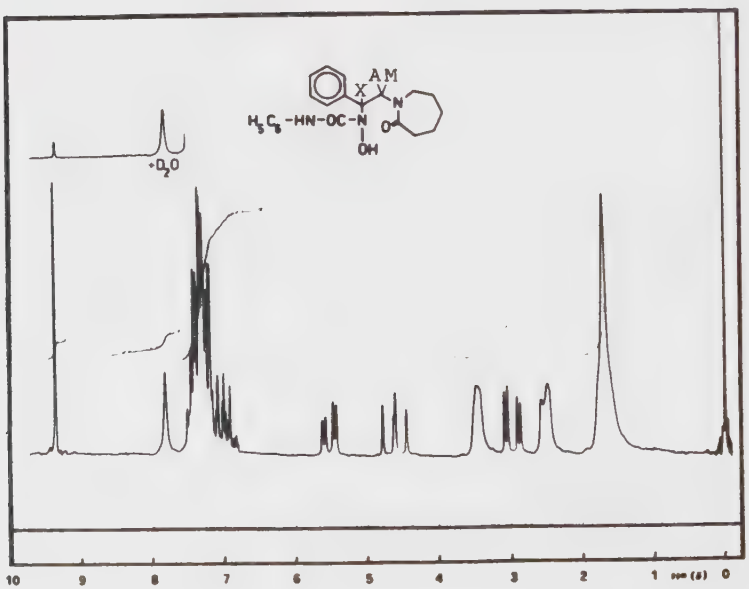


Abb.VIII: 80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 20a in $CDCl_3$

Im Spektrum von 20a erscheinen bei tiefem Feld δ = 9.37 ppm und δ = 7.82 ppm zwei Signale, die nach dem D_2O-Austausch entfallen. Sie sind daher dem O<u>H</u>- und dem N<u>H</u>-Proton zuzuordnen.

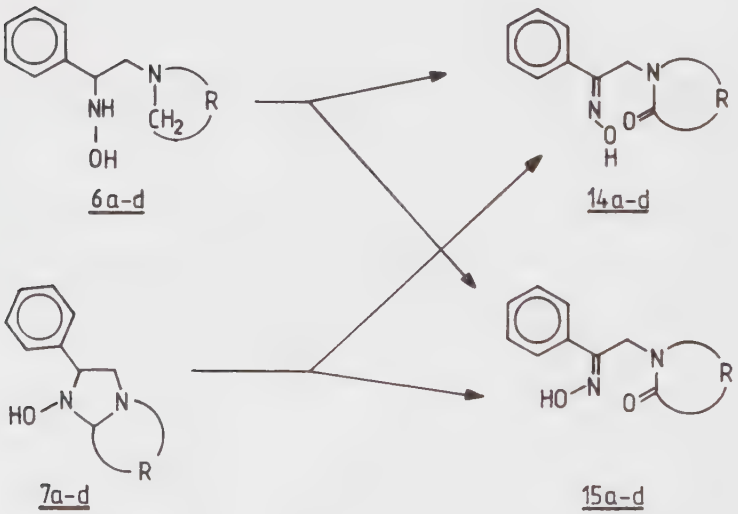
In einem Multiplett von δ = 7.5 - 6.75 ppm treten die Signale der beiden Aromaten auf.

Die Protonen A,M und X (Mittelpunkte der Resonanzen (δ_A = 4.62 ppm, δ_M = 2.98 ppm, δ_X = 5,5 ppm) sind deutlich voneinander getrennt, so daß die Interpretation als AMX-Spektrum erlaubt ist. Die dem Spektrum entnommenen Kopplungskonstanten betragen: J_{AM} = 14.4 Hz, J_{AX} = 3.8 Hz und J_{MX} = 12.3 Hz.

Die dem Stickstoff und der Carbonylgruppe des Lactamringes benachbarten Protonen sind gegenüber den restlichen Methylenringprotonen (6 H, δ = 1.70 ppm) tieffeldverschoben und zeigen breite Signale bei δ = 3.46 ppm und δ = 2.49 ppm.

2.3.3. Oxim-Lactam

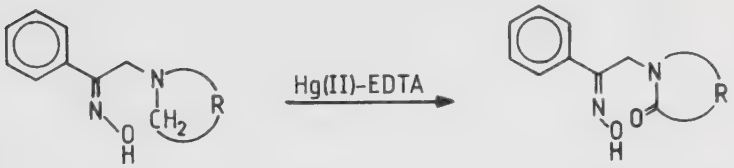
Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d und 7a-d waren in der Neutralphase zwei Substanzen mit Lactam-Struktur enthalten.



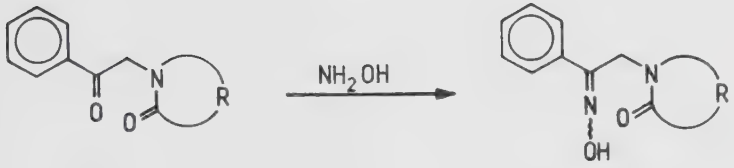
Bei einheitlicher Molmasse und Elementaranalyse unterschieden sie sich aber in den R_f-Werten (F III). Es handelt sich um die isomeren Oxim-Lactame 14 und 15, wie es nach der Trennung aus dem spektroskopischen Verhalten der Substanzen hervorging.

Schon Engelsing [2] hatte festgestellt, daß die Oxim-Lactame,

die durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Z-Aminoxime 1a,b entstanden waren, im Schmelzpunkt geringfügig von den Reaktionsprodukten abwichen, die er durch Oximierung der Phenacyl-Lactame dargestellt hatte.



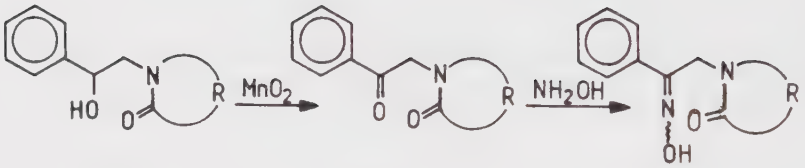
1a,b 14a,b



21a,b 14a,b/15a,b

Obwohl er annahm, daß es sich bei letzterem um ein Isomerengemisch handelte, unterblieb, da dünnschichtchromatographisch keine Trennung erreicht werden konnte, eine Isolierung der Einzelisomere. Da uns die dünnschichtchromatographische Trennung mit dem Fließmittel III auf einer Kieselgelplatte gelungen war, sollte das System auf eine Säule übertragen werden.

Um eine größere Substanzmenge Oxim-Lactam 14/15a,c zu erhalten, wurden diese Oxime durch eine unabhängige Synthese [2] dargestellt.



22a,c 21a,c 14a,c/15a,c

Dabei mußte das Hydroxy-Lactam 22a durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung des entsprechenden Aminoalkohols dargestellt werden [32], während 22c nach Ziegenbein und Franke [33] synthetisiert werden konnte. Die Oxidation der Hydroxy-Lactame zu den Keto-Lactamen 21a,c wurde einheitlich mit aktivem Mangandioxid [34] anstelle von Chromtrioxid durchgeführt. Die Umsetzung war quantitativ und ergab infolge der einfacheren wasserfreien Aufarbeitung wesentlich größere Ausbeuten. Die nach der Oximierung erhaltenen Isomerengemische 14a/15a und 14c/15c bestanden, wie aus dem Dünnschichtchromatogramm ersichtlich, zum größten Teil aus Z-Oxim 14a bzw. 15a. Die Trennung in die Einzelisomere gelang mit Hilfe der Säulenchromatographie, wobei ca. 20 Prozent E-Oxim 15a erhalten wurden.

---

32) H.Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 298, 667 (1965).

33) W.Ziegenbein und W.Franke, Chem.Ber. 90, 2291 (1957).

34) E.P.Papadopoulos, A.Jarrar und J.H.Issidorides, J.Org.Chem. 31, 615 (1966).

Die Konfiguration der isomeren Oxim-Lactame läßt sich am besten NMR-spektroskopisch in deuteriertem Dimethylsulfoxid [35] bestimmen. Es werden in den Spektren der Z-Oxim-Lactame gegenüber der E-Form ähnliche Tieffeldverschiebungen für das Oximhydroxyproton (δ = 0.57 ppm) und für die Protonen der α-Methylengruppe (δ = 0.3 - 0.4 ppm) gefunden wie bei den entsprechenden Aminoximen [36].

35) G.G.Kleinspehn, J.A.Jung und S.A.Studniarz, J.Org.Chem. 32, 460 (1967).

36) Y.L.Chow und C.J.Colon, J.Org.Chem. 33, 2598 (1968).

Nr.	Schmp. [°C]	R_f (F III)	δ [ppm] (DMSO-d_6)	δ [ppm]
			=N-O<u>H</u>	-C<u>H</u>$_2$-N
1b	117 - 118	0.62	11.37	3.57
4b	133 - 135	0.52	10.85	3.26
14a	135 - 136	0.49	11.57	4.70
14b	120 - 122	0.39	11.55	4.71
14c	172 - 174	0.37	11.63	4.51
14d	134 - 135	0.42	11.68	4.75
15a	133 - 134[x)]	0.34	11.00	4.37
15b	nicht isoliert	0.23	10.96	4.38
15c	115 - 118	0.22	11.06	4.24
15d	nicht isoliert	0.28	11.10	4.44

x) = wahrscheinlich Umlagerung der E- in die Z-Form während des Schmelzvorganges

<u>Tab.IV:</u> Charakterisierung der isomeren Oxim-Lactame

Ein weiterer Vergleich zwischen den isomeren Oxim-Lactamen und den isomeren Aminoximen ist bezüglich der R_f-Werte möglich [36]. In beiden Fällen hat die Z-Form den größeren R_f-Wert.

Ein überraschender Unterschied liegt im Verhalten der Einzelisomere im gelösten Zustand vor. Während die Aminoxime ihre Konfiguration praktisch nicht verändern, isomerisieren die Oxim-Lactame in Abhängigkeit vom Lösungsmittel mehr oder weniger stark. Besonders deutlich ist das an dem instabilen E-Oxim-Lactam 15a zu beobachten. Läßt man 15a mehrere Tage in Ether gelöst stehen, so hat sich, wie man NMR-spektroskopisch feststellen kann, daraus wieder überwiegend 14a gebildet. Aber auch die Z-Form lagert sich zu einem geringen Prozentsatz in die E-Form um.
Die Neigung, im Lösungsmittel zu isomerisieren, variiert auch innerhalb der betrachteten Oxim-Lactame mit der Ringgröße. Obwohl die bei der Oximierung der Ketone anfallenden Isomerengemische 14a/15a und 14c/15c in beiden Fällen stark auf Seiten der Z-Form lagen, war aus 15a in einer wässrig-ethanolischen Lösung unter Dehydrierungsbedingungen nach 90 Minuten fast 40 Prozent 14a entstanden, aus 15c dagegen weniger als 10 Prozent 14c.

14a-d 15a-d

Die Umlagerung von isomeren Oximen durch Photolyse ist in der Literatur [37)38)] schon mehrfach beschrieben. Die Einzelisomere 14a, 15a, 14c, 15c, 14d wurden jeweils in Methanol gelöst und 16 Stunden mit einer Quecksilbertauchlampe bestrahlt. Anschließend wurden die sofort vom Methanol befreiten Photolyseprodukte NMR-spektroskopisch, in DMSO gelöst, untersucht. In jedem Falle hatte eine Umlagerung stattgefunden, die quantitativ zu beurteilen war, weil bei den Z-Oxim-Lactamen 14 das Signal der α-Methylenprotonen und das des Oximhydroxyprotons, welches erstaunlich scharf war, bei tieferem Feld erscheinen als bei den E-Isomeren 15. Die in Tabelle V angegebenen Prozentwerte wurden durch Messung dieser Signale ermittelt und miteinander verglichen.

---

37) G.Ciamician und P.Silber, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 36, 4266 (1903).

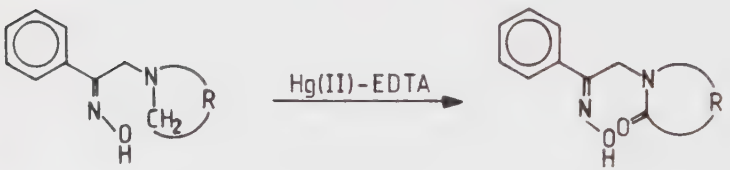
38) R.Stoermer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 44, 667 (1911).

Nr.	Z-Anteil [%]	E-Anteil [%]
14a	80	20
14c	81	19
14d	71	29
15a	63	37
15c	40	60

Tab.V: Quantitative Verteilung der Z- und E-Form nach Photolyse

Die Ergebnisse der Photolyse zeigen, daß sich bei gleicher Bestrahlungszeit die E-Form zu einem größeren Teil in die Z-Form umlagert als umgekehrt. Daraus kann man auf eine grössere Stabilität der Z-Oxim-Lactame schließen.

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Z-Aminoxime 1a,b ist von Engelsing [2] untersucht worden.



1a,b 14a,b

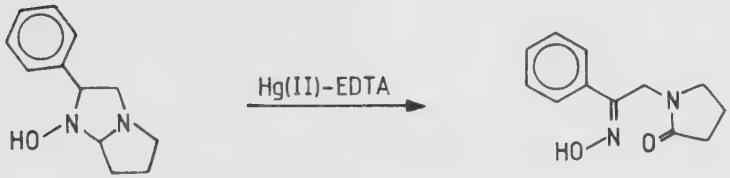
Dabei postulierte er als Dehydrierungsprodukte stereospezifisch Z-Oxim-Lactame.

Nach Kenntnis der Einzelisomere 14a, 15a sollte nun die Stereospezifität des entstandenen Oxim-Lactams und damit der gesamte Dehydrierungsmechanismus überprüft werden.

Darstellung und Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung erfolgte nach Vorschrift [2]. Anschließend wurde das Dehydrierungsprodukt NMR-spektroskopisch vermessen und mit den Spektren von 14a und 15a verglichen. Das Spektrum des Dehydrierungsansatzes war identisch mit 14a.

Um auszuschließen, daß sich 14a durch Isomerisierung aus 15a gebildet hatte, wurde 15a unter Dehydrierungsbedingungen mit EDTA erhitzt und aufgearbeitet. Die Umlagerung von 15a in 14a betrug aber unter 50 Prozent, so daß auch bei der Dehydrierung von Z-1a eine Isomerisierung von eventuell entstandenem 15a zu 14a deutlich sichtbar geworden wäre.

Die Untersuchungen der isomeren Oxim-Lactame waren außerdem für die Klärung des Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der N-Hydroxyaminale 7a-d sowie der Hydroxylamine 6a-d von Bedeutung.
Die bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d und der N-Hydroxyaminale 7a,b,d entstandenen Isomerengemische 14/15 entsprachen in ihrer Zusammensetzung den durch unabhängige Synthese dargestellten Oxim-Lactamen 14/15.

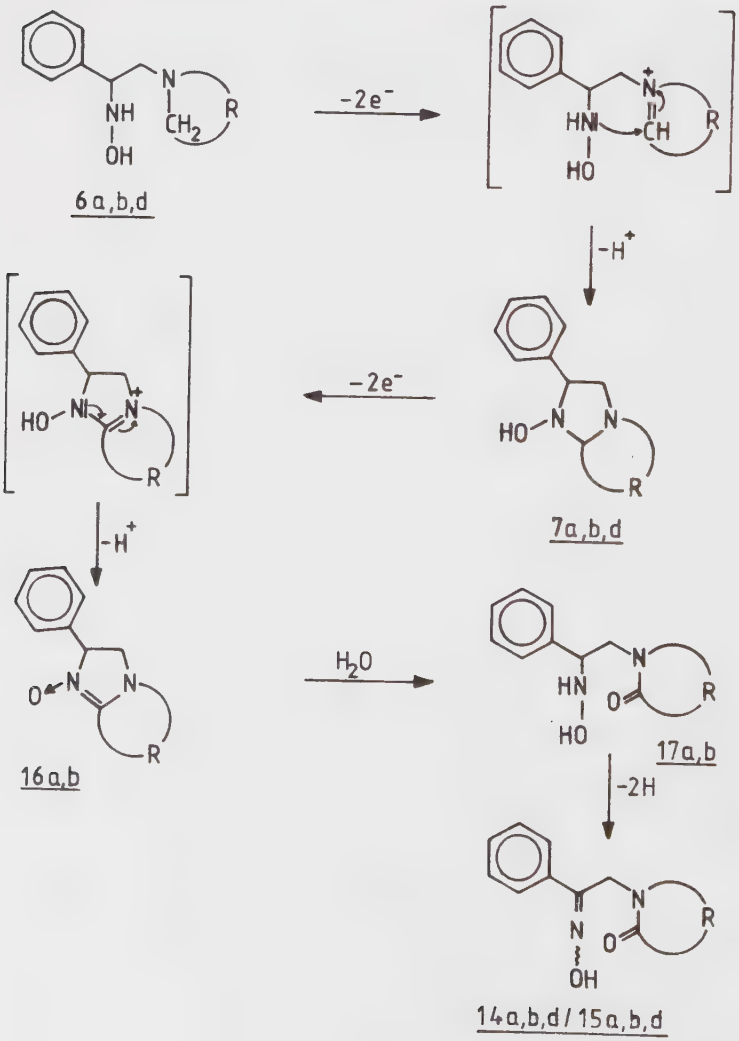


7c 15c

Im Gegensatz dazu ergab die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7c überwiegend E-Oxim-Lactam 15c, das offensichtlich nur stereoselektiv entstanden sein konnte, weil es das thermodynamisch instabilere ist. Der Dehydrierungsmechanismus von 7c mußte sich also prinzipiell von dem der analogen Verbindungen unterscheiden. (s.S. 62) Die geringe Menge Z-Oxim-Lactam ist wohl auf eine Rückisomerisierung im Lösungsmittel zurückzuführen.

2.4. Diskussion der Reaktionsmechanismen

Aufgrund der Dehydrierungsprodukte kann man zunächst für die Umsetzung von 6a,b und 7a,b folgenden Mechanismus ableiten:



Die Dehydrierungen von 6a,b und 7a,b verlaufen offensichtlich nach demselben Mechanismus. 7a,b stellt eine nicht isolierbare Zwischenstufe im Dehydrierungsprozeß von 6a,b dar. So erfolgt bei 6a,b nach der Primärdehydrierung im Aminheterocyclus Ringschluß über den Stickstoff der Hydroxylamin-Gruppe zum N-Hydroxyaminal 7a,b, das erneut im Aminheterocyclus dehydriert wird und sich zum Amidin-N-Oxid 16a,b stabilisiert. Das Amidin-N-Oxid hydrolysiert teilweise zum Hydroxylamin-Lactam, das weiter unspezifisch zum Oxim-Lactam 14a,b/15a,b dehydriert wird.

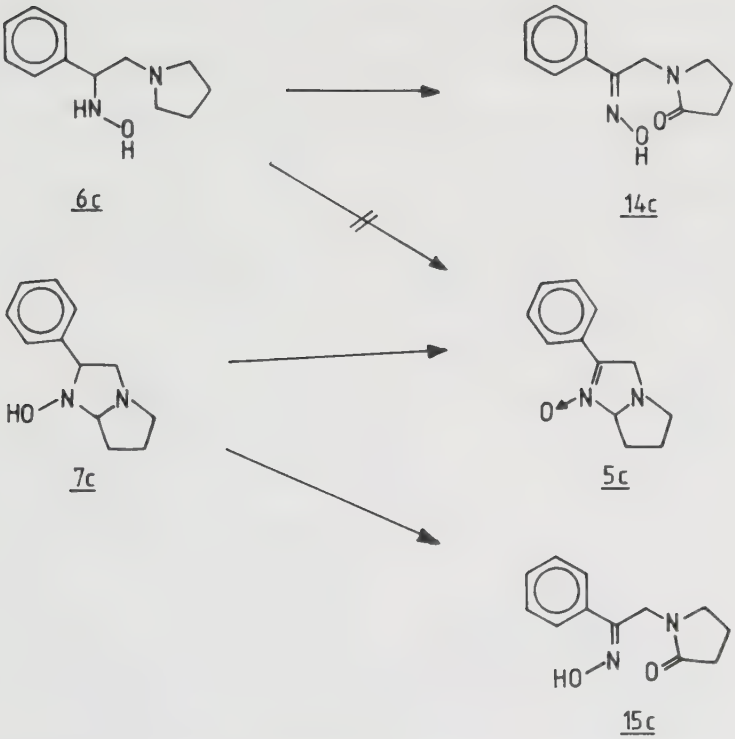
Im Chloroformextrakt findet ebenfalls Hydrolyse des Amidin-N-Oxides 16a,b zu dem Hydroxylamin-Lactam 17a,b statt. Jedoch erfolgt hier, im Gegensatz zum Reaktionsansatz,der noch Dehydrierungsreagenz enthält, nur langsame Oxidation zu 14a,b/15a,b durch Luftsauerstoff. Dadurch war eine Isolierung bzw. ein Nachweis von 17a,b möglich.

Aus der Tatsache, daß auch 6c,d und 7c,d unter anderem ein Isomerengemisch 14c,d/15c,d ergeben, könnte man schon schliessen, daß diese Dehydrierungen - jedenfalls teilweise - nach demselben Reaktionsmechanismus verlaufen, wobei eventuell aus Stabilitätsgründen die Amidin-N-Oxide 16c,d nicht zu fassen sind.

Aber es gibt noch ein weiteres Kriterium zur Überprüfung des Mechanismus. Der letzte Reaktionsschritt stellt eine unspezifische Oxidation dar, d.h. das entstandene Isomerengemisch Oxim-Lactam 14/15 muß in einem für das betreffende Lösungsmittel charakteristischen thermodynamischen Gleich-

gewicht vorliegen. Eine unabhängige Synthese der Oxim-Lactame 14a,c/15a,c ergab, daß dieses in beiden Fällen stark auf Seiten der Z-Form 14 lag.

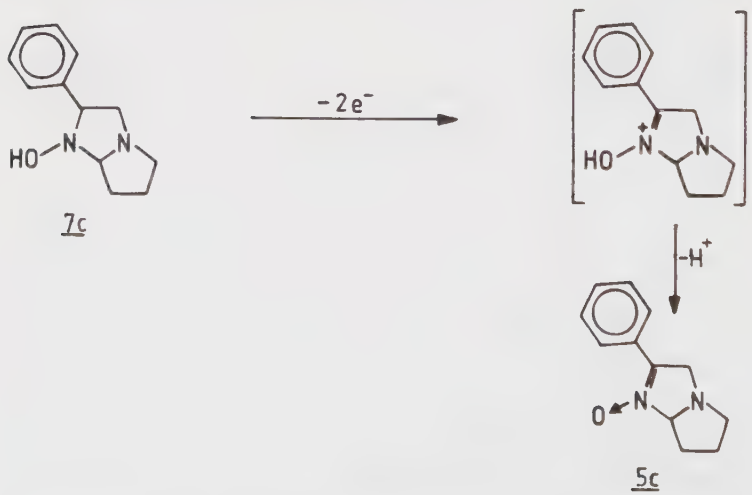
Das durch Dehydrierung von 6a,b,d und 7a,b,d erhaltene Isomerengemisch der Oxim-Lactame 14/15 entsprach in seiner Zusammensetzung dem unabhängig synthetisierten, so daß man auch hieraus für 6d und 7d den angegebenen Mechanismus annehmen muß, obwohl kein Amidin-N-Oxid 16d und kein Hydroxylamin-Lactam 17d nachgewiesen werden konnte.



Einen völlig unterschiedlichen Verlauf mußten hingegen die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen von 6c und 7c genommen haben. 7c ergab ein Isomerengemisch mit ca. 95 Prozent E-Oxim-Lactam 15c, während aus 6c ein Isomerengemisch - gleich dem unabhängig synthetisierten - mit überwiegend Z-Anteil erhalten wurde. Da das instabilere E-Oxim-Lactam 15c in dieser Menge nicht durch unspezifische Oxidation entstanden sein kann, muß für 7c der für 7a,b,d postulierte Me-

chanismus ausgeschlossen werden. Für die Umsetzung von 6c kann er ebenfalls nicht zutreffen, weil 7c ein Zwischenprodukt im Reaktionsverlauf darstellt. Darüber hinaus wird aus der unterschiedlichen Produktzusammensetzung deutlich, daß auch die Dehydrierungen von 6c und 7c nicht gleichartig verlaufen.

Einen Anhaltspunkt für die Dehydrierung des N-Hydroxyaminals 7c gibt das als Reaktionsprodukt auftretende Nitron 5c.

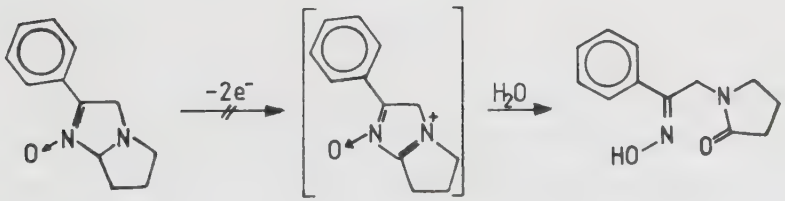


7c 5c

Wahrscheinlich ist aus sterischen Gründen, d.h. wegen der energetisch vermutlich bevorzugten Konformation mit cis-verknüpften Ringen eine Dehydrierung in 2-Stellung gegenüber einer solchen im Aminheterocyclus bevorzugt. Durch Abspaltung eines Protons resultiert dann hieraus 5c.

Eine bevorzugte Dehydrierung von 7c in 2-Stellung wurde auch durch einen Dehydrierungsversuch mit gelbem Quecksilberoxid [17)39)] belegt, wobei als einziges Reaktionsprodukt das Nitron 5c erhalten wurde.

Dagegen lieferte das N-Hydroxyaminal 7a, das zumindest auch - wenn nicht überwiegend - in der trans-verknüpften Konformation vorliegt, unter denselben Bedingungen Nitron 5a und Amidin-N-Oxid 16a zu gleichen Teilen. Das macht wahrscheinlich, daß bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung die Bildung des Amidin-N-Oxids 16c - im Gegensatz zu der bevorzugten Entstehung der Amidin-N-Oxide aus den Homologen - sterisch verhindert wird.



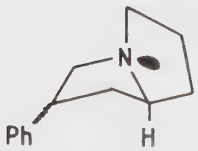
5c 15c

Der Gedanke liegt nahe, daß das Nitron 5c, wie die Abbildung zeigt, erneut dehydriert und anschließend die gebildete Iminium-Verbindung stereospezifisch zum E-Oxim-Lactam 15c hydrolysiert wird. Jedoch widerlegte dies ein Dehydrierungs-

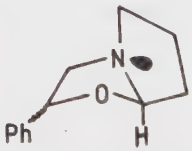
---

39) T.S.Sulkowski und S.J. Childress, J.Org.Chem. 28, 2150 (1963).

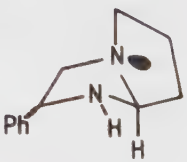
versuch des Nitrons 5c und bestätigte gleichzeitig die Theorie [40], daß weder bei dem Nitron 5c noch im N-mercurierten Komplex eine stereoelektronische Dehydrierung des Wasserstoffs an C-Atom 7a erfolgen kann, weil durch die bevorzugte cis-Verknüpfung der beiden 5-Ringe - noch verstärkt durch die einebnende Wirkung der Nitron-Gruppierung - eine Transplanarität zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs verhindert wird.



23



24



25

Ebenso wie das Nitron 5c liegen auch Pyrrolizidin und analoge Systeme normalerweise nur cis-verknüpft vor, d.h. sie dürften einer stereoelektronischen trans-Dehydrierung nicht zugänglich sein. Während das für 23 [41] und 24 [19)42] auch zutrifft, wurde bei 25 eine Dehydrierung zum Amidin beobachtet [19]. Dieses Verhalten erklärt Kamper durch eine Konformationsänderung des kondensierten Imidazolidins 25. Durch

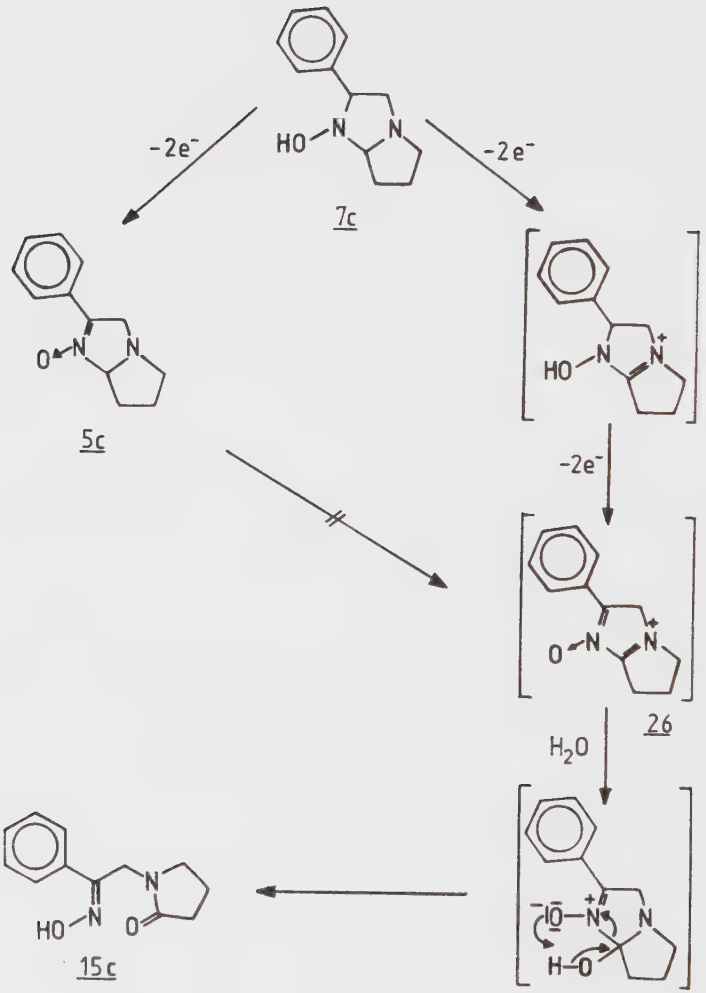
---

40) B.Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975.

41) F.Bohlmann und Chr.Arndt, Chem.Ber. 91, 2167 (1958).

42) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil,
Z.Naturforsch. 31b, 99 (1976).

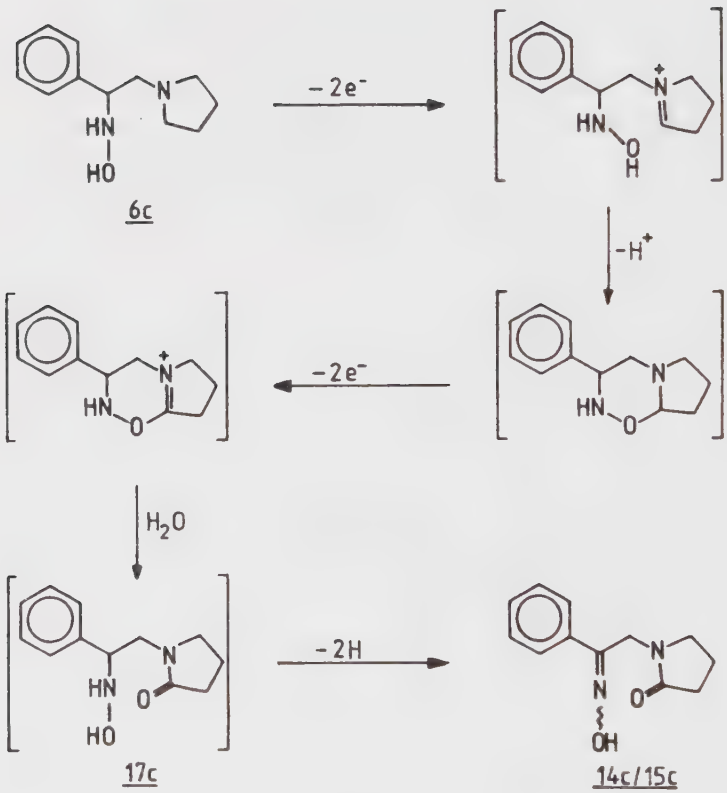
Inversion der Stickstoffatome - entweder schon im Aminal oder danach im N-mercurierten Produkt - kommt es überwiegend zu einer trans-Verknüpfung der Ringe.
Ein analoger Vorgang kann auch für die Dehydrierung des N-Hydroxy-aminals 7c angenommen werden.



Da nachgewiesen wurde, daß nach einer Primärdehydrierung in 2-Stellung keine weitere Dehydrierung eintreten kann,

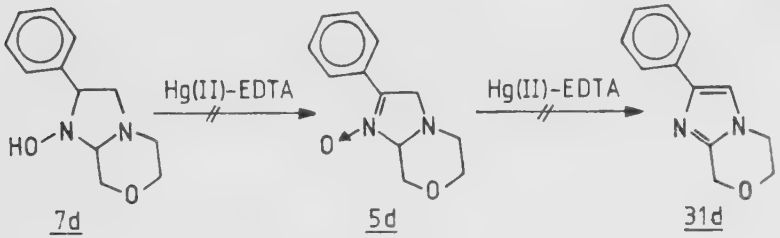
muß unter den beschriebenen Voraussetzungen auch eine Primärdehydrierung im Aminheterocyclus stattfinden, der schnell und ohne vorherige Hydrolyse die zweite Dehydrierung in 2-Stellung folgt, so daß das Zwischenprodukt 26 entsteht, das in erwarteter Weise [40] zum E-Oxim-Lactam 15c, eventuell noch begünstigt durch eine intramolekulare Wasserstoffbrükkenbildung, hydrolysiert wird.

Nachdem bei der Dehydrierung von 6c - durch Untersuchungen an dem N-Hydroxyaminal 7c - ein Ringschluß über den Stickstoff der Hydroxylamin-Gruppe ausgeschlossen werden kann, drängt sich die Formulierung des Reaktionsverlaufs über den Sauerstoff auf. Dies steht im Einklang mit dem Endprodukt, das überwiegend aus Z-Oxim-Lactam 14c besteht. Es fiel auch in wesentlich höherer Ausbeute an als das E-Oxim-Lactam 15c bei der Dehydrierung von 7c.



Nach der Primärdehydrierung im Aminheterocyclus stabilisiert sich die Methylen-Iminium-Verbindung durch Ringschluß über die Hydroxy-Gruppe. Es kann erneute stereoelektronische trans-Dehydrierung erfolgen, wobei es durch Hydrolyse wahrscheinlich zum Hydroxylamin-Lactam 17c kommt, das unspezifisch zum Oxim-Lactam oxidiert wird. Das Isomerengemisch 14c/15c bestand entsprechend dem unabhängig synthetisierten zu 80-90 Prozent aus Z-Oxim-Lactam 14c.

Die bisher diskutierten Reaktionsmechanismen setzten alle eine Primärdehydrierung im Aminheterocyclus voraus, wie sie bisher auch bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ähnlicher Verbindungen postuliert worden war [43)44)].
Nicht erklärt werden konnte auf diese Weise das Reaktionsprodukt 31d, welches allerdings nur in sehr geringer Ausbeute angefallen war.



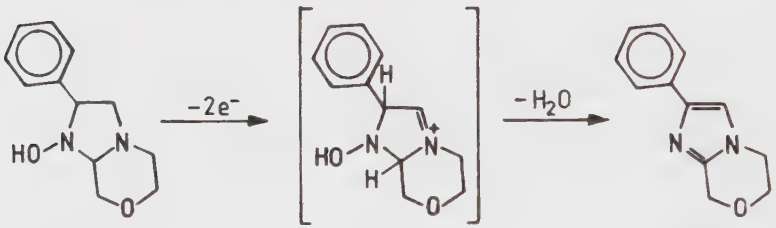
Zunächst lag es nahe, zu überprüfen, ob das Imidazol 31d über das Nitron 5d aus 7d entstanden war, weil erstens die Bildung von 5d aus 7d analog der Bildung von 5c aus 7c denkbar wäre und zweitens eine Dehydratisierung der Nitrone 5a-d zu den Imidazolen 31a-d ganz allgemein auch durch schwache Säuren beobachtet wurde. (s.S. 74)

---

43) H.Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 299, 122, (1966).

44) H.Möhrle und S.Mayer, Tetrahedron Lett. 1967, 5173.

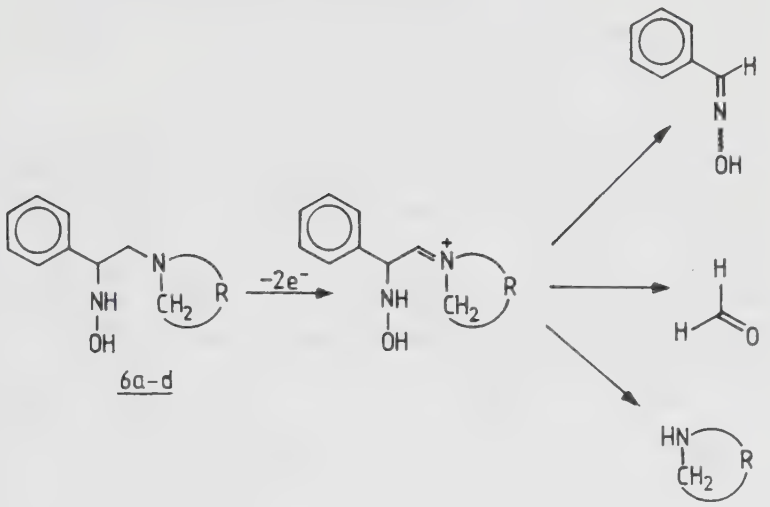
Dies konnte aber ausgeschlossen werden, da weder die Dehydrierung von 7d das Nitron 5d erbracht hatte, welches unter Dehydrierungsbedingungen stabil und nachweisbar ist, noch eine Umsetzung von 5d mit Quecksilber(II)-EDTA bei verlängerter Reaktionsdauer zu dem Imidazol 31d geführt hatte. Es erscheint daher folgende Bildungsweise wahrscheinlich:



7d 31d

In geringem Maße erfolgt Primärdehydrierung in der Seitenkette, worauf sich die gebildete Methylen-Iminium-Verbindung durch Proton- und Wasserabspaltung zum Imidazol 31d stabilisiert.

2.4.1 Darstellung und Dehydrierung von
N-(2-Dimethylamino-1-phenyl-ethyl)hydroxylamin



Auch für die Entstehung von Benzaldoxim, Formaldehyd und Aminkomponente, wovon erstere bei der Dehydrierung aller offenen Hydroxylamine 6a-d isoliert bzw. nachgewiesen wurden, mußte man als ersten Schritt die Bildung einer exocyclischen Methylen-Iminium-Verbindung annehmen. Dieser Reaktionsschritt sollte zunächst überprüft werden.
Möhrle [45)46)] hatte anhand von Hydrolyseprodukten, die bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von N-ß-Aminoalkoho-

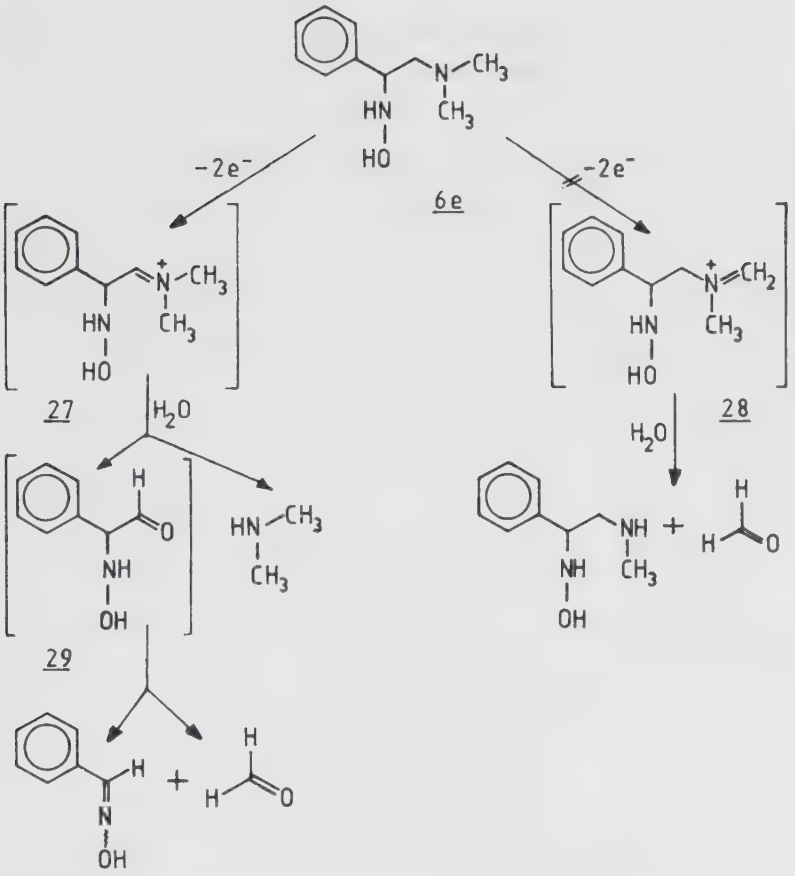
45) H.Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966).

46) H.Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 299, 113 (1966).

len mit offenkettiger Aminkomponente entstehen, die Methylen-Iminium-Zwischenverbindung nachweisen und lokalisieren können. Es wurde dabei im Gegensatz zur Desoxyverbindung keine Iminium-Struktur in Richtung zum Phenylring ausgebildet.

Das Ausmaß der Dehydrierung richtete sich nach der Kettenlänge des verwendeten Dialkylamins. Möhrle stellte fest, daß im N-Dimethylderivat die Methylengruppen praktisch nicht angegriffen werden.

Es sollte deshalb das entsprechende N-Dimethylamino-ethylhydroxylamin dargestellt und dehydriert werden.



Das Auftreten der Reaktionsprodukte Benzaldoxim und Formaldehyd müßte als Beweis für die Dehydrierung in der Seitenkette gelten, weil erstens nach den bisherigen Erfahrungen die Bildung einer Methylen-Iminium-Verbindung 28 unwahrscheinlich ist und zweitens auf keinen Fall hieraus Benz-

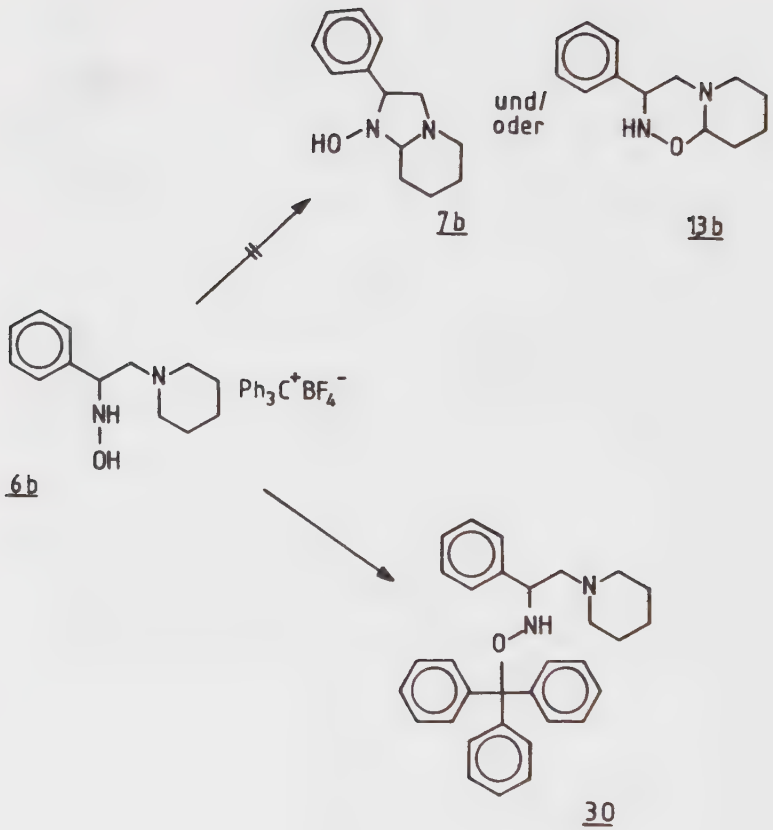
aldoxim resultieren könnte.

Die Darstellung von 6e erfolgte analog den Verbindungen 6a-d. Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ergab nicht nur eine Quecksilberabscheidung von 38 Prozent, berechnet für vier Oxidationsäquivalente, sondern auch die Reaktionsprodukte Benzaldoxim und Formaldehyd, die die Bildung von 27 bestätigen.

Anschließend kann durch Hydrolyse Spaltung in Amin und Aldehyd 29 erfolgen, wobei letzterer wegen seiner Instabilität in einer Art Retroaldol-Reaktion sofort weiter in Benzaldoxim und Formaldehyd fragmentiert.

2.4.2. Versuch einer Hydridabstraktion mit Triphenylcarbenium-fluoroborat

Nach den vorangegangenen Ergebnissen werden für die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine 6a-d zwei Mechanismen aufgestellt. Einmal findet Dehydrierung in die Seitenkette statt, zum anderen und größten Teil jedoch in den Aminheterocyclus.
Um eine genaue Aussage über die Zwischenprodukte machen zu können, sollte eine Hydridabstraktion versucht werden.
Solche Reaktionen sind mit Triphenylcarbenium-tetrafluoroborat von Kamper [19] sowohl an ß-Aminoalkoholen als auch an den entsprechenden Diaminen durchgeführt worden. In beiden Fällen erfolgte eine Hydridabspaltung aus dem Aminheterocyclus unter anschließender intramolekularer Cyclisierung. Dabei war auffällig, daß keine weitere Hydridabstraktion stattfand.



Da für die Hydridabstraktion andere Kriterien gelten - nämlich ungehinderter Zugang des Reagenzes zum abzuspaltenden Hydridion - als für die stereoelektronische Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung, konnten bei einer Hydridabspaltung aus

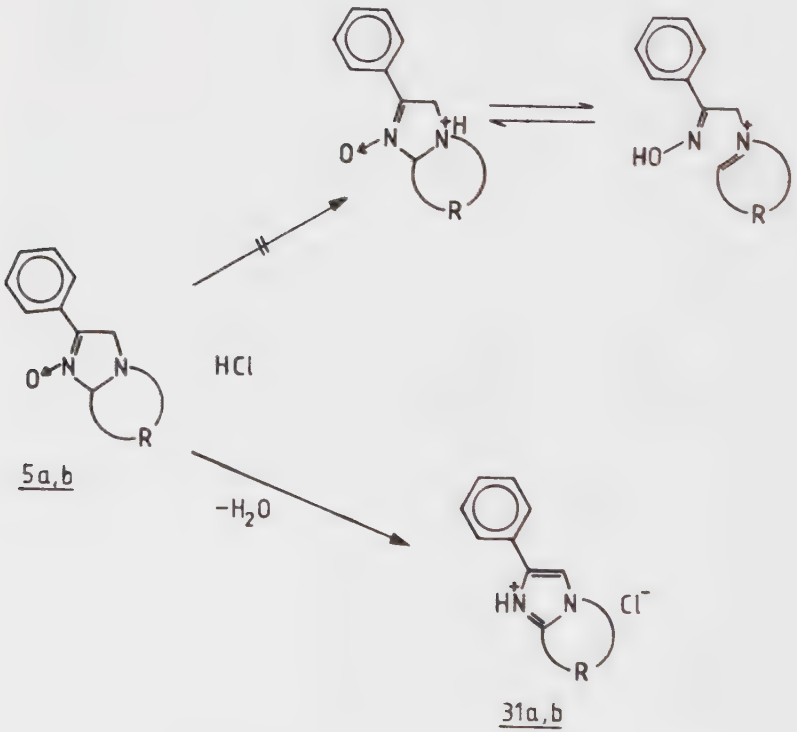
dem Hydroxylamin 6b bicyclische Reaktionsprodukte 7b/13b erwartet werden, die als nicht faßbare Primärprodukte bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ebenfalls auftreten sollten.

Die Umsetzung von 6b mit Triphenylcarbenium-tetrafluoroborat in absolutem Methylenchlorid lieferte aber unter den angegebenen Bedingungen [19] überraschenderweise nur den Tritylether 30.

Die Bildung eines solchen Derivates hatte Kamper vorher nur bei einem ß-Aminoalkohol ohne Phenylring in α-Stellung zur Hydroxygruppe beobachtet. Das führte zu dem Schluß, daß der Aromat den Angriff des Carbenium-Ions an der Hydroxygruppe sterisch behindert. Diese Abschirmung liegt durch die zwischengeschaltete Aminogruppe im Hydroxylamin 6b nicht mehr vor, so daß der Ether bevorzugt entstehen kann.

3. KONDENSIERTE IMIDAZOLE

3.1. Kondensierte Imidazole aus α-Amino-Nitronen



Die Frage, ob die protonierten Nitrone eventuell im Gleichgewicht mit der ringoffenen Form vorliegen, führte zu dem Versuch, ein Hydrochlorid von 5a,b darzustellen. Bei Behandlung einer etherischen Lösung der Nitrone 5a,b mit trok-

kenem Chlorwasserstoff bildete sich sofort ein hygroskopischer Niederschlag, der aus Ethanol umkristallisiert werden konnte.

Das Massenspektrum sowie die Elementaranalyse des Produktes zeigten an, daß nicht allein Salzbildung, sondern auch eine Wasserabspaltung stattgefunden hatte.

Mit Hilfe der analytischen Daten und Vergleichsspektren [40] konnten die Substanzen eindeutig als die Imidazol-Hydrochloride 31a,b indentifiziert werden.

Die Imidazol-Hydrochloride 31c,d wurden auf dieselbe Weise erstmalig synthetisiert. Die Struktur wurde durch spektroskopische Untersuchungen und Elementaranalyse gesichert.

Nr.	Schmp. [°C] HCl-Salz	Schmp. [°C] Base	Ausbeute [%] Base	R_f (F V)
31a	210 - 212	116 - 117	79	0.40
31b	265 - 268	99 - 100	72	0.32
31c	239 - 240	107 - 110	84	0.25
31d	240 - 242	118 - 120	42	0.20

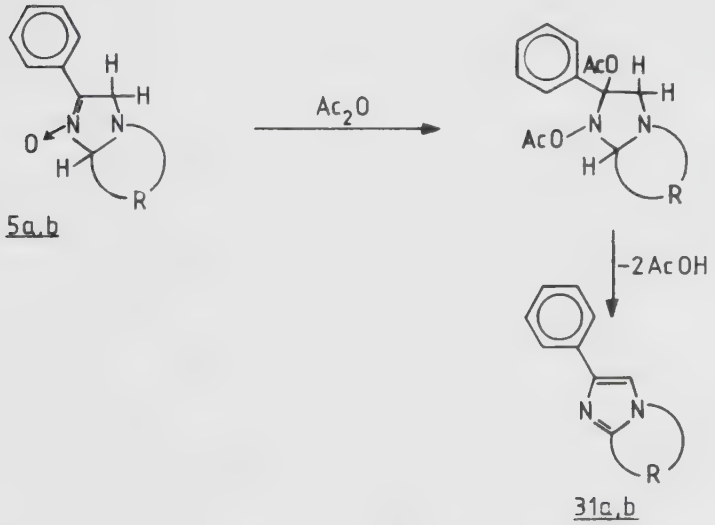
Tab.VI: Kondensierte Imidazole

Auch in Eisessig fand eine Umsetzung der Nitrone 5a-c zu den Imidazolen statt. Jedoch färbten sich die Ansätze in der Siedehitze braun, so daß als Folge der gebildeten Zersetzungsprodukte die Ausbeuten an Imidazol relativ niedrig waren.

Bei Zusatz von Perchlorsäure zu den Nitronen 5a-c wurde kein Imidazol gebildet.

3.2. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Die Umsetzung der Nitrone 5a,b zu den Imidazolen 31a,b war Schmidt [40] schon mit Kalilauge einerseits und Acetanhydrid andererseits gelungen, wobei im ersten Fall wesentlich bessere Ausbeuten erhalten wurden. Mit Acetanhydrid ergaben die Nitrone neben mehreren anderen Produkten die Imidazole nur in geringem Maße.
In Anlehnung an Gnichtel [47] wurde für die Reaktion folgender Mechanismus aufgestellt:

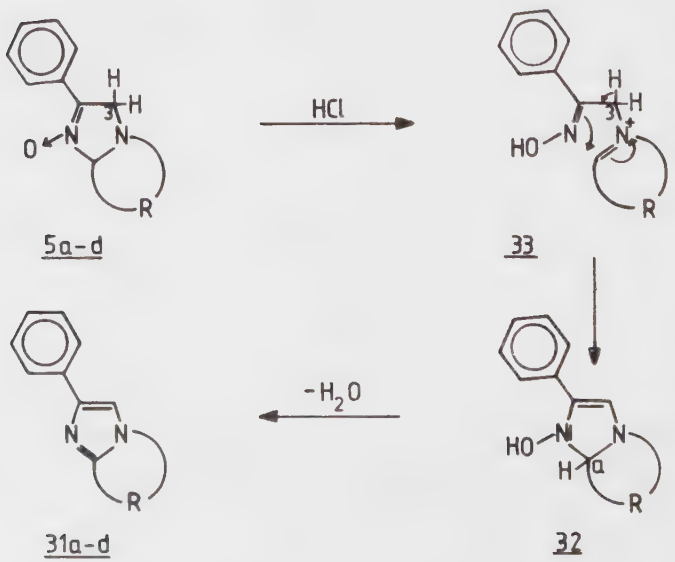


47) H.Gnichtel, Chem.Ber. 103, 2411 (1970).

Die große Additionsfreudigkeit der Nitrone führt wahrscheinlich zunächst zu einer Addition von Acetanhydrid, der eine spontane Eliminierung von zwei Molekülen Essigsäure zum stabilen Imidazol folgt. Mit ethanolischer Kalilauge dürfte die Reaktion entsprechend verlaufen.

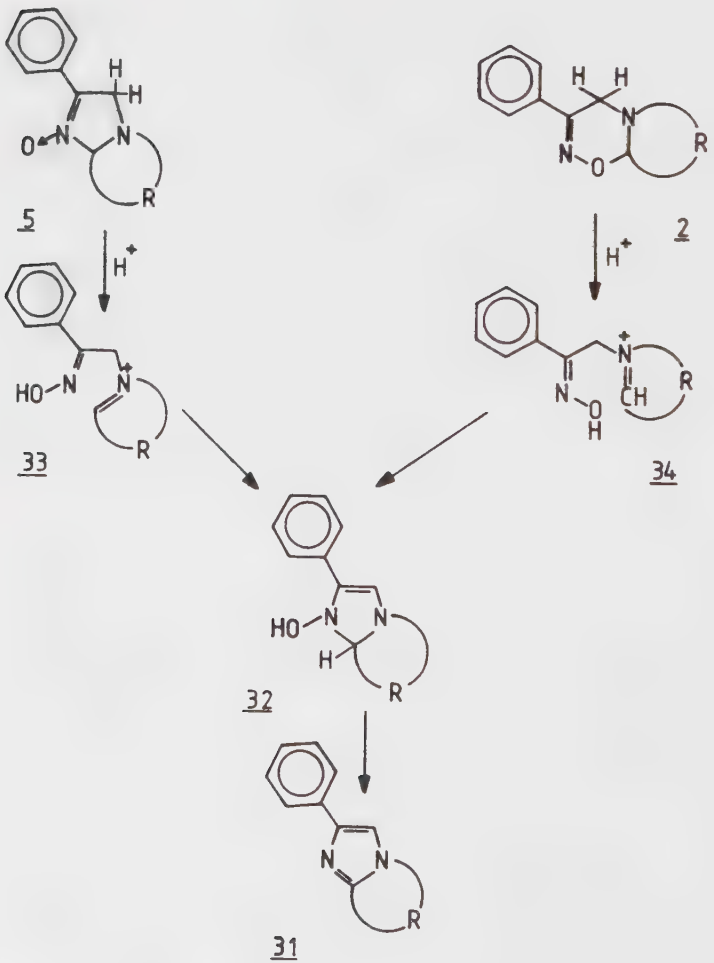
Für die Umsetzung der Nitrone mit Salzsäure ist dieser Reaktionsmechanismus unwahrscheinlich, weil die Basizität des Hydroxyl-Ions mit der des Chlorid-Ions nicht zu vergleichen ist. Wenn man also voraussetzt, daß eine Addition des Chlorid-Ions ausbleibt, so müßte es immerhin stark genug sein, ein Proton zu eliminieren, so daß eine Doppelbindung ausgebildet werden kann.

Es ergibt sich folgender Mechanismus:



Zunächst scheint nach der Protonierung tatsächlich eine Ringöffnung stattzufinden. Die Reaktion bleibt aber nicht auf dieser Stufe stehen, weil das Chlorid-Ion offensichtlich in der Lage ist, aus der nunmehr stark aktivierten Methylengruppe ein Proton an C-3 abzuspalten, so daß es durch den Elektronenschub unter erneuter Cyclisierung zur Hydroxylamin-Zwischenstufe kommt, die unter Wasserabspaltung wahrscheinlich sehr leicht in das mesomeriestabilisierte Imidazol übergeht. Dabei ist es möglich, daß die Wasserabspaltung nur säurekatalysiert verläuft, oder die Salzsäure bivalent wirkt, d.h., daß das Proton an C- a durch das Chlorid-Ion eliminiert wird.

3.3. Kondensierte Imidazole aus Oxadiazinen

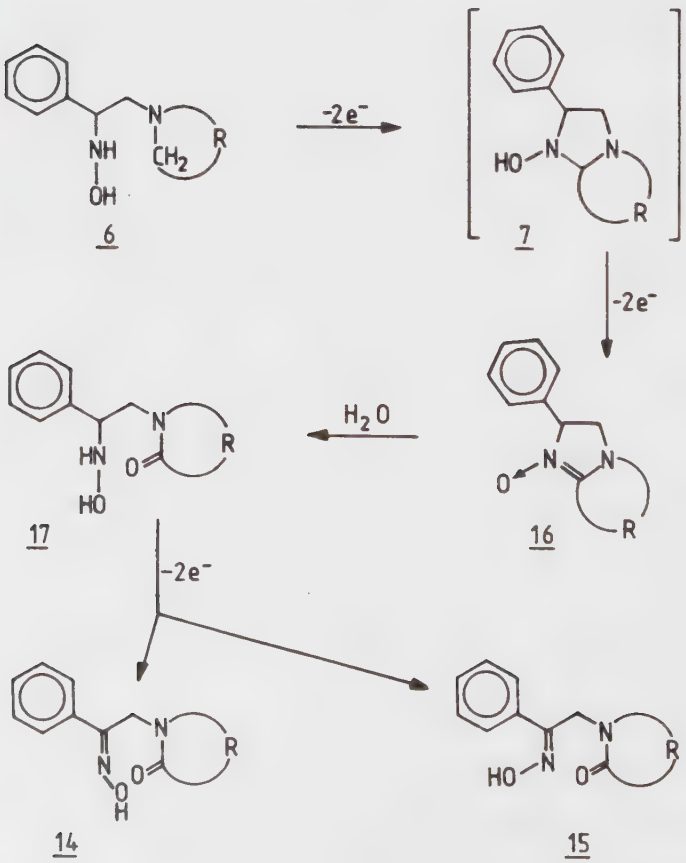


Wenn es richtig ist, daß die Umsetzung des Nitrons 5 über die offene E-Oximform 33 und unter Aufhebung der konfigura-

tiven Isomerie über das cyclische N-Hydroxyaminal 32 zum Imidazol 31 verläuft, so könnte das Oxadiazin 2 über die offene Z-Oximform 34 ebenfalls zum Imidazol 31 führen.
Die Darstellung der Oxadiazine 2c,d erfolgte nach Engelsing [2] durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Z-Aminoxime 1. Die Frage sollte mit Hilfe der Oxadiazine 2c,d geklärt werden, weil die Oxadiazine 2a,b ungeeignet sind, da sie sofort durch Quecksilber(II)-EDTA erneut dehydriert und zu den Oxim-Lactamen hydrolysiert werden.
Die Oxadiazine 2c,d wurden analog den Nitronen 5 mit Chlorwasserstoff, Eisessig und Perchlorsäure behandelt.
Wie bei den Nitronen fand auch hier durch Chlorwasserstoff und Eisessig eine Umsetzung zu den Imidazolen 31c,d statt, während mit Perchlorsäure diese Reaktion ausblieb.
Die Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß die Imidazolbildung aus Oxadiazinen und Nitronen gleichartig verläuft. Offensichtlich ist die Reaktion säure- und basekatalysiert, d.h. einerseits muß es durch Protonierung zur Ringöffnung kommen, andererseits muß aber auch die korrespondierende Base das Proton an C-2 abspalten, wozu das Perchlorat-Ion nicht imstande ist, so daß bei der Umsetzung der Nitrone 5 bzw. der Oxadiazine 2 mit Perchlorsäure kein Imidazol gebildet wird.
Ein weiterer Versuch, bei dem das Oxadiazin 2c mit ethanolischer Kalilauge [40] versetzt wurde, belegt, daß die Reaktion auch nicht allein basekatalysiert verlaufen kann. Es entstand nämlich hierbei kein Imidazol 31c. Aus den Nitronen 5 dagegen wurden die Imidazole 31 mit Kalilauge auf einem anderen Reaktionswege gebildet [18)47)].

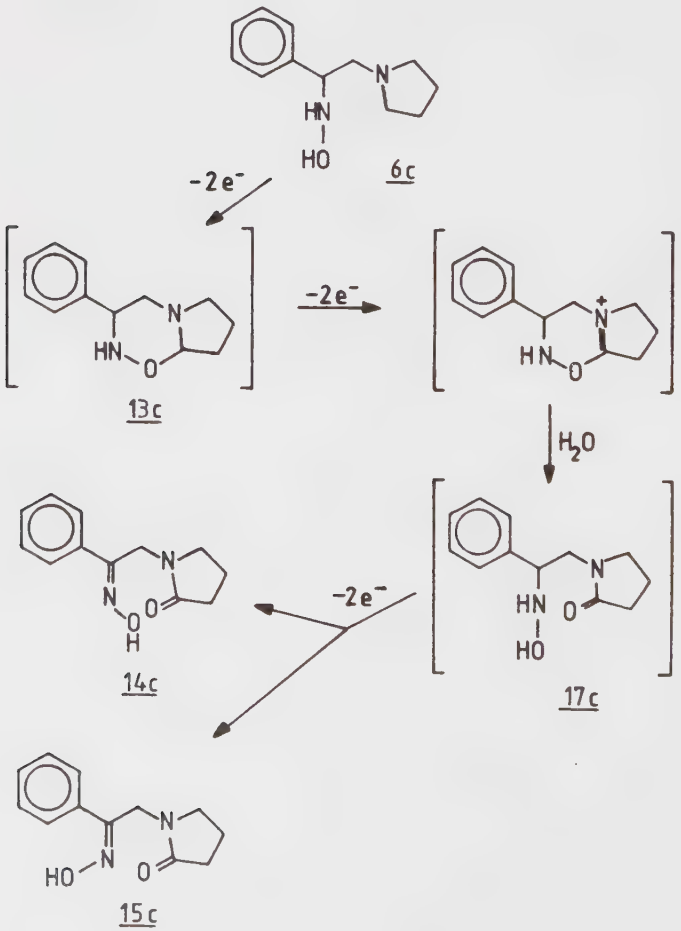
ZUSAMMENFASSUNG

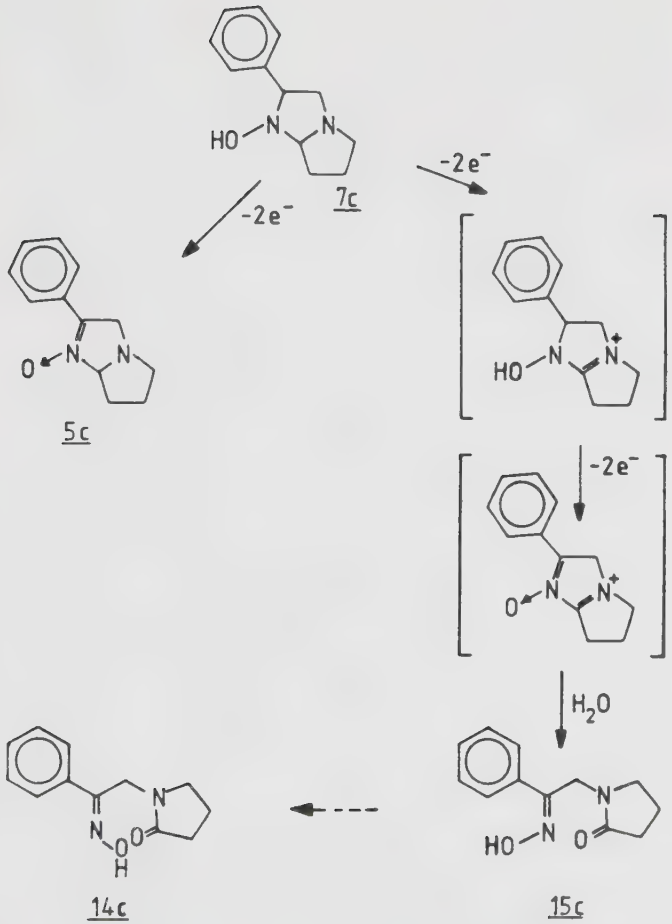
Um die Hydroxylamin-Funktion als Nachbargruppe zu überprüfen, wurden als Modellsubstanzen erstmals die heterocyclischen Aminderivate 6 durch Reduktion der entsprechenden Aminoacetophenonoxime mit Boranmethylsulfid dargestellt.



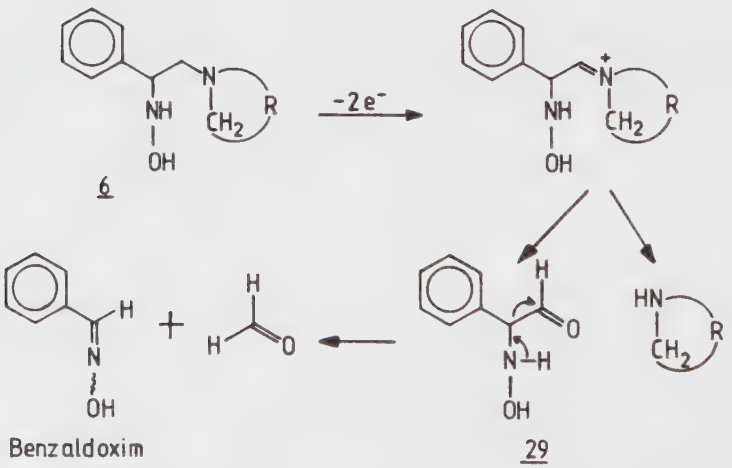
Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6 zeigte durch das Amidin-N-Oxid 16, daß nach der Primärdehydrierung im Heterocyclus eine Reaktionsbeteiligung der Hydroxylamin-Gruppe eingetreten war. Als Folgeprodukte hiervon resultieren das Hydroxylamin-Lactam 17 durch Hydrolyse und die Oxim-Lactame 14/15 durch anschließende unspezifische Oxidation, wie aus dem Mengenverhältnis der Konfigurationsisomeren hervorgeht. Das als Zwischenprodukt der Dehydrierung geforderte, nicht isolierbare cyclische N-Hydroxyaminal 7 konnte durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion aus dem entsprechenden cyclischen Nitron 5 dargestellt werden. Der gleichartige Verlauf der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7 bestätigte den für 6 postulierten Reaktionsmechanismus.

Eine Ausnahme hiervon machte das Pyrrolidinderivat 6c, wie die unterschiedlichen Oxim-Lactamgemische aus den Dehydrierungen von 7c und 6c zeigten.

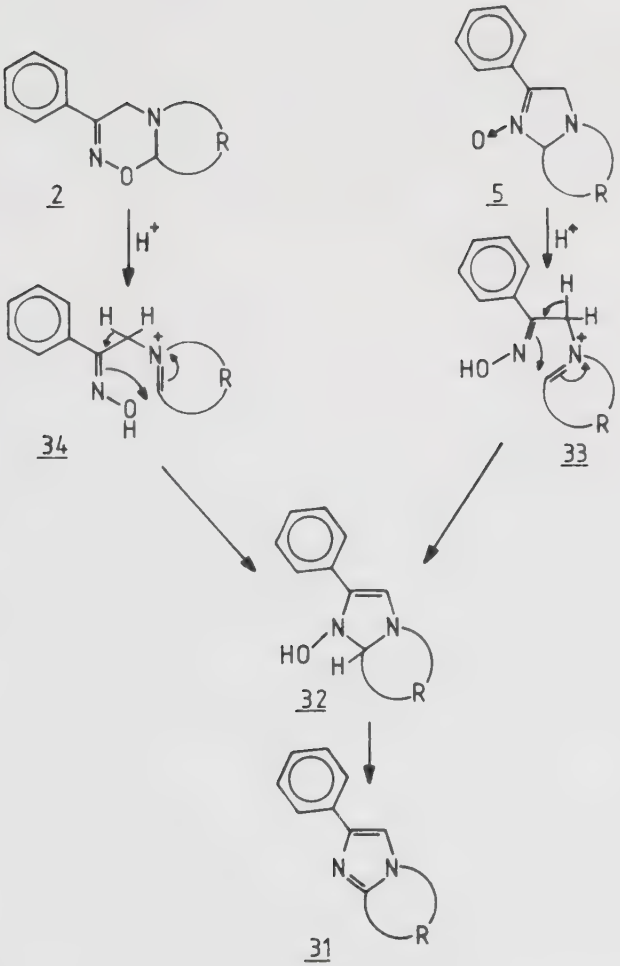



HO
N
N
7c
-2e⁻
-2e⁻
O
N
N
5c
HO
N
N
+
-2e⁻
O
N
N
+
H₂O
HO
N
N
O
15c
N
N
O
O
H
14c

Aus 7c mußte das thermodynamisch instabilere E-Oxim-Lactam 15c stereospezifisch gebildet worden sein und die geringen Mengen Z-Oxim-Lactam 14c resultierten lediglich aus einer nachträglichen Isomerisierung. In der Dehydrierung von 6c reagierte die Hydroxylamin-Funktion - im Gegensatz zu den höhergliedrigen Heterocyclen - als OH-acide Funktion unter Ausbildung des Perhydrooxadiazins 13c, das erneut dehydriert, dann analog 16 hydrolysiert und unspezifisch oxidiert wurde.



Zusätzlich trat bei der Quecksilber(II)-Dehydrierung von allen Hydroxylaminen 6 sekundäres Amin, Formaldehyd und Benzaldoxim auf. Dies ist durch die Einführung einer exocyclischen Iminium-Doppelbildung mit anschließender Hydrolyse und nachfolgender Retroaldol-Spaltung der Aldehyd-Komponente zu erklären.



Durch Einwirkung von wasserfreien Säuren auf die Nitrone 5 wie auch auf die Oxadiazine 2 konnte eine neue ergiebige Synthese für kondensierte Imidazole erschlossen werden.

Dabei muß der Reaktionsablauf offensichtlich über eine Ringöffnung zu den Iminium-Oximen 33/34 verlaufen, wobei nach Abspaltung eines Protons aus der stark aktivierten Methylengruppe erneuter Ringschluß zu den ungesättigten N-Hydroxyaminalen 32 resultiert, aus denen schließlich die Wasserabspaltung zu den Imidazolen 31 erfolgt.

Den Direktoren der Institute für Organische und Anorganische Chemie, Herrn Prof. Dr. L. Birkofer und Herrn Prof. Dr. W. Kuchen, sowie Herrn Dr. G. Schmidtberg und Herrn Dr. H. Keck spreche ich für die Aufnahme der Massenspektren meinen Dank aus.
Für die Anfertigung von Spektren und Analysen bedanke ich mich ebenso bei den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

1. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Linström-Gerät, nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatographie

Es wurden mit Kieselgel 60 F 254 beschichtete DC-Alufolien "Merck" verwendet und mit den folgenden Fließmitteln (ml/ml) gearbeitet:

I	Benzol/Aceton/Essigester/konz. Ammoniak	(50/20/10/0.15)
II	Chloroform/Ethanol/konz. Ammoniak	(40/60/2)
III	Petrolether 40-60 °C/Aceton	(45/55)
IV	Petrolether 40-60 °C/Aceton/konz. Ammoniak	(45/55/0.5)
V	Petrolether 40-60 °C/Aceton/konz. Ammoniak	(70/30/0.5)

Detektion

Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht, durch Joddampf und durch TTC-Sprühlösung.

IR-Spektren

Perkin-Elmer-Spektralphotometer 177.

Massenspektren

Varian-Massenspektrometer MAT 311A und CH-5/II, sowie Massenspektrometer Finnigan 3500.

^{1}H-NMR-Spektren

Variangerät CTF-20, Hitachi-Perkin-Elmer Spektrometer R-24B. Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgte in ppm nach der δ_{TMS}-Skala.

Elementaranalysen

Mikroanalytisches Laboratorium I.Beetz, Kronach und Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

2. Darstellung der Aminoxime

Die Darstellung der Aminoxime erfolgte analog [4] durch Alkylierung der sekundären Amine mit Chloracetophenonoxim [48]. Die Aminoxime wurden als Isomerengemisch in Ausbeuten von 85 - 95% d.Th. erhalten. Ein Teil wurde mit dem Fließmittel I in E- und Z-Isomere getrennt [2].

ω-(Perhydro-1-azepinyl)acetophenon-oxim (1a/4a)

Z-Isomer 1a: Ausbeute: 6% d.Th.
Schmp. : 56 - 58 °C (50proz. EtOH)
Lit. [2] : 56 - 58 °C

E-Isomer 4a: Ausbeute: 53% d.Th.
Schmp. : 119 - 120 °C (EtOH)
Lit. [2] : 119 - 120 °C

ω-Piperidino-acetophenon-oxim (1b/4b)

Z-Isomer 1b: Ausbeute: 11% d.Th.
Schmp. : 117 - 118 °C (EtOH)
Lit. [4] : 116 - 118 °C

E-Isomer 4b: Ausbeute: 58% d.Th.
Schmp. : 133 - 135 °C (MeOH)
Lit. [4] : 133 - 135 °C

---

48) H.Korten und R.Scholl, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 34, 1904 (1901).

ω-Pyrrolidino-acetophenon-oxim (1c/4c)

Z-Isomer 1c: Ausbeute: 12% d.Th.
Schmp. : 117 - 118 °C (EtOH)
Lit. [2] : 117 - 118 °C

E-Isomer 4c: Ausbeute: 24% d.Th.
Schmp. : 77 - 78 °C (50proz. EtOH)
Lit. [4] : 78 - 79 °C

ω-Morpholino-acetophenon-oxim (1d/4d)

Z-Isomer 1d: Ausbeute: 12% d.Th.
Schmp. : 154 - 155 °C (EtOH)
Lit. [4] : 150 - 152 °C

E-Isomer 4d: Ausbeute: 28% d.Th.
Schmp. : 118 - 120 °C (EtOH)
Lit. [4] : 116 - 120 °C

ω-Dimethylamino-acetophenon-oxim (1e/4e)

Isomerengemisch: Ausbeute: 91% d.Th.
Schmp. : 76 - 79 °C (Ether)
Z-Isomer 1e: Lit. [4] : 118 - 120 °C
E-Isomer 4e: Lit. [4] : 82 - 84 °C

3. Reduktionsversuche der Aminoxime 1/4

Mit Natriumcyanoborhydrid

Überprüfung der Reaktionsbedingungen durch Darstellung der Vergleichssubstanz N-(α-Methyl-benzyl)-hydroxylamin (9)

Zu einer Lösung von 10 mmol $NaBH_3CN$ in 10 ml Methanol wurde langsam unter magnetischem Rühren eine Lösung von 5 mmol Acetophenonoxim in 5 ml Methanol getropft. Der Ansatz wurde 3 h bei Raumtemperatur belassen, das Methanol i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt. Nach Ansäuern mit N-HCl erfolgte Extraktion mit Ether, der verworfen wurde. Die wäßrige Phase wurde mit NaOH alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde in Benzol/Petrolether zur Kristallisation gebracht und mehrmals aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 483 mg (70% d.Th.)

Schmp. : 67 - 69 °C (Ether), Lit. [3]: 69 °C, Lit. [6]: 91 °C

R_f : 0.15 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3260, 3140, 2960, 2870, 1490, 1450, 1420, 1365, 1325, 1208, 1158, 1068, 1005, 995.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel.Int./%) = 137 (M^+ 7), 122 (5), 106 (2), 105 (100), 104 (7), 103 (6), 91 (1), 79 (11), 78 (4), 77 (16), 51 (7), 42 (5).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.28 (s, 5H, Ph), 5.87 (s, 2H, O<u>H</u> und N<u>H</u>, mit D_2O austauschbar), 4.24 - 3.91 (q, 1H, C<u>H</u>-CH_3), 1.38 (d, 3H, CH-C<u>H</u>$_3$).

$C_8H_{11}NO$ (137.2) Ber.: C 70.0 H 8.08 N 9.8
Gef.: C 70.0 H 8.18 N 9.9

Unter den angegebenen Bedingungen wurden 10 mmol 1b/4b mit 20 mmol $NaBH_3CN$ versetzt. Das DC nach 3 h zeigte nur Ausgangssubstanz.
Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen - Erhöhung der Temperatur, verlängerte Reaktionsdauer, Änderung des Lösungsmittels, pH-Erniedrigung, Reagenzüberschuß-führte zu keiner Umsetzung.

Mit Natriumborhydrid

10 mmol 1b/4b wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 1 g $NaBH_4$ versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anhand der Ausgangssubstanz wurde dc festgestellt, daß keine Reaktion stattgefunden hatte.

Mit Lithiumaluminiumhydrid

Eine Lösung von 10 mmol 1b/4b in 100 ml absol. Ether wurde zu einer Suspension von 10 mmol $LiAlH_4$ in 20 ml absol. Ether getropft. Nach 60 min Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert, mit Ether extrahiert, und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene farblose Öl war dc nicht einheitlich. Es wurde mit absol. Ether verdünnt, und mit HCl-Gas das

Dihydrochlorid des 1-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperidins (10b) ausgefällt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol analysenrein war.

Ausbeute: 942 mg (34% d.Th.)

Schmp. : 235 °C (EtOH)

R_f : 0.35 (F II)

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot HCl$ (277.2) Ber.: C 56.3 H 8.00 N 10.1

Gef.: C 56.5 H 8.14 N 10.2

Die analytischen Daten von 10b stimmten mit denen der Vergleichssubstanz überein.

Durch Reduktion von 5b mit Natriumborhydrid

10 mmol 5b wurden in 20 ml Methanol gelöst, portionsweise 1 g $NaBH_4$ unter Rühren zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur belassen. Der Ansatz wurde i.Vak. eingeengt, mit 20 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Der Rückstand der Etherphase bestand aus reinem E-Aminoxim 4b.

Ausbeute: 1.57 g (72% d.Th.)

Schmp. : 132 - 134 °C (MeOH)

Die analytischen Daten waren identisch mit denen der Vergleichssubstanz.

4. Darstellung der N-(1-Phenyl-2-amino-ethyl)-hydroxylamine

Allgemeine Vorschrift [9]:

Zu einer Lösung von 30 mmol Aminoxim 1/4 in 250 ml absol. Ether wurden unter Rühren 66 mmol ≙ 6.6 ml BMS so zugetropft, daß die Lösung mäßig sprudelte. Anschließend wurde noch 2 h gerührt, wobei sich die Lösung trübte und sich ein weißer Niederschlag absetzte. Unter Kühlung des Reaktionsgemisches im Eisbad wurde der BMS-Überschuß durch Methanol entfernt. Durch Einleiten von HCl-Gas wurde der Borankomplex hydrolysiert und das Dihydrochlorid des entsprechenden Hydroxylamins ausgefällt. Der meist hygroskopische Niederschlag wurde abfiltriert und aus absol. Ethanol umkristallisiert.

N-[2-(Perhydro-1-azepinyl)-1-phenyl-ethyl]hydroxylamin (6a)

6a·2HCl

Ausbeute: 41% d.Th.

Schmp. : 176 - 178 °C (EtOH)

R_f : 0.49 (F II)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ/ppm = 11.6 - 8.8 (s, 4H, $\overset{+}{N}H_2OH$ und $\overset{+}{N}H$, mit D_2O austauschbar), 8.0 - 7.4 (m, 5H, Ph), 5.3 (t, 1H, CH-CH_2), 4.4 - 3.4 (m, 6H, N (CH_2)$_3$), 1.75 (s, 8H, (CH_2)$_4$).

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 235 (M+1 0.8) 234 (M^+ 0.8), 233 (1), 232 (3), 231 (2), 201 (7), 194 (2), 196 (2), 189 (3), 186 (2), 180 (1), 172 (2), 165 (2), 160 (3), 158 (2), 146 (3), 144 (4), 135 (4), 134 (4), 130 (9), 121 (44), 113 (25), 112 (28), 106 (36), 103 (45), 99 (26), 98 (24), 94 (30), 91 (91), 84 (81), 77 (100), 60 (90), 55 (45), 53 (30).

6a·$HClO_4$

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3430, 3155, 2940, 2875, 1495, 1455, 1402, 1390, 1358, 1100, 972, 910.

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (334.8) Ber.: C 50.2 H 6.92 N 8.4
Gef.: C 51.3 H 6.92 N 8.2

Wie auch aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ersichtlich, kristallisierte das Salz mit Ethanol aus.
Die Base war ölig und nicht unzersetzt destillierbar.

N-(1-Phenyl-2-piperidino-ethyl)hydroxylamin (6b)

6b·2HCl

Ausbeute: 66% d.Th.

Schmp. : 196 - 199 °C (EtOH)

R_f : 0.51 (F II)

^{1}H-NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): Abb. I, S. 13

$C_{13}H_{20}N_2O \cdot 2HCl$ (293.2) Ber.: C 53.3 H 7.56 N 9.6
Gef.: C 53.5 H 7.70 N 9.6

6b Base

Schmp.: 69 - 71 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3270, 3200, 2940, 2820, 1600, 1495, 1455, 1350, 1112, 1040, 1028, 990.

Massenspektrum: Abb. II, S. 14

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.31 (s, 5H, Ph), 6.5 - 5.75 (s, 2H, O<u>H</u> und N<u>H</u>, mit D_2O austauschbar), (dd, J = 10,8/3.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH_2) 2.86 - 2.28 (m, 6H, N($C\underline{H}_2$)$_3$), 1.50 (s, 6H, ($C\underline{H}_2$)$_3$).

$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.3) Ber.: C 70.9 H 9.15 N 12.7
Gef.: C 70.8 H 9.25 N 12.7

N-(1-Phenyl-2-pyrrolidino-ethyl)hydroxylamin (6c)

6c·2HCl

Ausbeute: 65% d.Th.

Schmp. : ab 170 °C Zers. (EtOH)

R_f : 0.32 (F II)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ/ppm = 10.0 (s, breit, 4H, $\overset{+}{N}\underline{H}_2OH$ und $\overset{+}{N}\underline{H}$, mit D_2O austauschbar) 7.79 - 7.42 (m, 5H, Ph), 5.09 (dd, J = 5.5/7.0 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH_2) 4.15 (dd, J = 5.5 Hz, 1H, CH-$C\underline{H}_A\underline{H}_B$) 3.80 (dd, J = 7.0 Hz, 1H, CH-$CH_A\underline{H}_B$), 3.20 (s, 4H, $C\underline{H}_2$-N-$C\underline{H}_2$) 1.87 (s, 4H, ($C\underline{H}_2$)$_2$).

$C_{12}H_{18}N_2O\cdot 2HCl$ (279.2) Ber.: C 51.6 H 7.22 N 10.0
Gef.: C 51.5 H 7.36 N 10.1

6c Base

Schmp.: 109 - 112 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr): ν /cm^{-1} = 3255, 3200, 2975, 2815, 1603, 1497, 1457, 1352, 1130, 1030, 885.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel.Int./%) = 207 (M+1 0.1) 206 ($M^{\ddagger}$ 0.1), 205 (0.1), 204 (0.1), 189 (0.3), 187 (0.3), 173 (1), 149 (0.8), 144 (0.2), 130 (0.9), 121 (1), 117 (1), 115 (0.5), 104 (9), 100 (2), 91 (3), 84 (100), 78 (7), 77 (12), 71 (4), 55 (11), 51 (8).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 7.32 (s, 5H, Ph) 6.15 (s, breit, 2H, NH und OH, mit D_2O austauschbar) 4.17 (dd, J = 4/10 Hz, 1H, CH-CH_2) 3.03 (dd, J = 10 Hz, 1H, CH-CH_A H_B) 2.82 - 2.1 (m, 5H, CH_2-N-CH_2, CH-CH_A H_B) 1.9 - 1.58 (m,4H, $(CH_2)_2$).

$C_{12}H_{18}N_2O$ (206.3) Ber.: C 69.9 H 8.80 N 13.6
Gef.: C 69.8 H 8.81 N 13.7

N-(2-Morpholino-1-phenyl-ethyl)hydroxylamin (6d)

6d·2HCl

Ausbeute: 53% d.Th.

Schmp. : 96 - 98 °C (EtOH)

R_f : 0.57 (F II)

$C_{12}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (295.2) Ber.: C 48.8 H 6.83 N 9.5
Gef.: C 47.7 H 7.59 N 8.2

Das Salz war sehr hygroskopisch.

6d Base

Schmp.: 66 - 69 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3260, 3200, 2968, 2830, 1603, 1497, 1456, 1115, 1005, 915, 872.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel.Int. /%) = 223 (M+1 0.04) 222 (M^+ 0.04), 217 (0.1), 205 (0.2), 204 (0.1), 189 (1), 174 (0.2), 158 (0.2), 149 (0.4), 145 (0.3), 130 (7), 122 (1), 117 (1), 104 (8), 100 (100), 91 (3), 86 (1), 77 (9), 70 (8), 56 (17), 51 (5).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.32 (s, 5H, Ph) 5.76 (s, breit, 2H, O<u>H</u> und N<u>H</u>, mit D_2O austauschbar) 4.16 (dd, J = 4/10.5 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH_2) 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H, CH_2-O-CH_2) 2.83 - 2.24 (m, 6H, $(CH_2)_3$).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.3) Ber.: C 64.8 H 8.16 N 12.6

Gef.: C 64.9 H 8.23 N 12.5

N-(2-Dimethylamino-1-phenyl-ethyl)hydroxylamin (6e)

6e·$HClO_4$

Ausbeute: 40% d.Th.

Schmp. : 163 - 164 °C (EtOH)

R_f : 0.26 (F II)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9.55 (s, breit, 4H, -$\overset{+}{N}H_2OH$ und $\overset{+}{N}H$, mit D_2O austauschbar) 7.67 - 7.42 (m, 5H, Ph) 5.10 (t, J = 6.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH_2) 4.02 und 3.71 (2dd, J = 6Hz, 2H, CH-CH_2) 2.82 (s, 6H, 2 x CH_3).

$C_{10}H_{16}N_2O \cdot HClO_4$	Ber.:	C 42.8	H 6.10	N 10.0
(280.8)	Gef.:	C 43.0	H 6.38	N 10.0

N-Acetyl-N-(1-phenyl-2-piperidino-ethyl)hydroxylamin (12b)

3 mmol Hydroxylamin 6b wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 6 mmol Acetanhydrid versetzt und der Ansatz unter magnetischem Rühren 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe von Wasser erfolgte Extraktion mit Ether. Die wäßrige Phase wurde alkalisiert und erneut mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Na_2SO_4 wurde Chlorwasserstoff eingeleitet. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

12b·HCl

Ausbeute: 565 mg (63% d.Th.)

Schmp. : 218 - 219 °C (EtOH/Ether)

R_f : 0.32 (F III)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 9.98 (s, 2H, O$\underline{H}$ und $\overset{+}{N}\underline{H}$, mit D_2O austauschbar) 7.16 (s, 5H, Ph) 6.05 (dd, J = 5/5 Hz, 1H, C$\underline{H}$-CH_2) 4.23 - 2.63 (m, 6H, (C$\underline{H}_2$)$_3$) 2.13 (s, 3H, CO-C$\underline{H}_3$) 2.03 - 1.53 (m, 6H, (C$\underline{H}_2$)$_3$).

$C_{15}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$ (298.8)	Ber.:	C 60.3	H 7.76	N 9.4
	Gef.:	C 60.2	H 7.87	N 9.3

12b Base

Schmp.: 214 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3065, 2930, 2680, 2550, 1650, 1397, 1310, 1165, 942.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel.Int./%) = 262 (M^+ 0.5) 245 (0.1), 244 (0.1), 201 (0.1), 187 (0.6), 186 (0.6), 148 (0.7), 132 (0.7), 130 (2), 122 (1), 104 (6), 99 (8), 98 (100), 96 (4), 91 (3), 84 (7), 77 (8), 70 (8), 55 (12).

5. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Hydroxylamine

Allgemeine Vorschrift [2]:

10 mmol Hydroxylamin wurden in 40 ml Ethanol gelöst und zu einer auf 80 - 90 °C erhitzten Lösung von 6 Oxidat.-Äquiv. HgO und EDTA in 40 ml Wasser gegeben und 90 min unter Einleiten von Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Es trat meist sofort Abscheidung von Hg ein. Nach dem Abkühlen filtrierte man vom Hg ab und destillierte das Ethanol i. Vak. über.

Das Destillat wurde jeweils nach DAB 7 mit Chromotropsäure auf Formaldehyd geprüft. Der Nachweis war bei allen Dehydrierungen 6a-e positiv.

Die wäßrige Phase wurde mit K_2CO_3 alkalisiert und extrahiert:

a) mit Ether

b) mit $CHCl_3$

Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6a

10 mmol 6a wurden unter Standardbedingungen dehydriert.

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Aquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 350.0 ml 0.1 N NH_4SCN

(87.3% d.Th.)

Der Rückstand der Etherphase bestand aus einem gelben Öl.

Ausbeute: 980 mg (42% d.Th.)

Das DC (F III) des Rohprodukts zeigte vier Flecke:

R_f: 0.64 und 0.57 Benzaldoxim, 0.49 Z-Oxim-Lactam 14a

0.34 E-Oxim-Lactam 15a

Die isomeren Benzaldoxime wurden über eine Kieselgelsäule (Länge 40 cm, Durchmesser 2.5 cm, Kieselgel 0.063 - 0.2 mm Merck) mit dem Fließmittel III von den isomeren Oxim-Lactamen 14a/15a abgetrennt. Es wurden Fraktionen von 10 ml abgenommen. Nach Ablauf von Benzaldoxim von der Säule konnte nach wenigen Mischfraktionen 14a/15a eluiert werden.

Benzaldoxim

Ausbeute: 313 mg (25.9% d.Th.)

Benzaloxim wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz und GC/MS identifiziert.

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-perhydro-2-azepinon (14a/15a)

Ausbeute: 158 mg (6.4% d.Th.)

Schmp. : 130 - 133 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (CO-Lactam)

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 246 (M^+ 100), 229 (65), 215 (40), 214 (23), 212 (26), 186 (40), 145 (84), 126 (79), 112 (35), 103 (49), 98 (95), 77 (42).

^{1}H-NMR-Spektrum: Tab.IV, S. 48

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber.: C 68.3 H 7.37 N 11.3
Gef.: C 68.3 H 7.39 N 11.0

2-Phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-oxid (16a)

Die Chloroformphase enthielt das Amidin-N-Oxid 16a.

Ausbeute: 236 mg (10.2% d.Th.)

Schmp. : 125 - 128 °C (CH_2Cl_2/Ether)

R_f : 0.27 (F II)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3040, 2930, 2855, 1595, 1490, 1460, 1430, 1323, 1270, 1233, 1218, 1202, 1160, 1120, 1080, 1030.

Massenspektrum: Abb. VI, S. 36

^{1}H-NMR-Spektrum: Abb. V, S. 34

$C_{14}H_{18}N_2O$ (230.3) Ber.: C 73.0 H 7.88 N 12.2
Gef.: C 72.8 H 8.09 N 12.0

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6b

10 mmol 6b wurden unter Standardbedingungen dehydriert.

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 375.0 ml 0.1 N NH_4SCN

(93.5% d.Th.)

Die Etherphase lieferte ein gelbes Öl.

Ausbeute: 1,03 g (47.2 % d.Th.)

Mit Hilfe der Vergleichssubstanzen konnten dc die isomeren Benzaldoxime und die isomeren Oxim-Lactame 14b/15b identifiziert werden.

Die Trennung erfolgte sc wie bei den Dehydrierungsprodukten von 6a.

Benzaldoxim

Ausbeute: 375 mg (31% d.Th.)

Benzaldoxim wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz sowie GC/MS identifiziert.

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-2-piperidon (14b/15b)

Ausbeute: 214 mg (9.2% d.Th.)

Schmp. : 117 - 118 °C (Ether)

R_f : 0.39 Z-Oxim-Lactam 14b, 0.23 E-Oxim-Lactam 15b (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 1605 (CO-Lactam)

^1H-NMR-Spektrum: Tab.IV, S. 48

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.2) Ber.: C 67.2 H 6.94 N 12.1

Gef.: C 67.0 H 7.10 N 12.0

2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-imidazo
[1,2-a]pyridin-1-oxid (16b)

Die Chloroformphase enthielt das Amidin-N-Oxid 16b.

Ausbeute: 276 mg (12.8 % d.Th.)

Schmp. : 93 - 96 °C (CH_2Cl_2/Ether)

R_f : 0.23 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 2950, 2860, 1640, 1495, 1455, 1350, 1335, 1308, 1265, 1230, 1180, 1125, 1080, 1090.

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.37 (s, 5H, Ph) 5.07 (dd, J = 8/10.2 Hz, 1H, C$\underline{H}$-CH_2) 3.77 (t, J = 10.2 Hz, 1 H, CH-C$\underline{H}_A$H$_B$) 3.28 (dd, J = 8/10 Hz, 1H, CH-CH$_A$-$\underline{H}_B$) 3.02 - 2.65 (m, 4H, ($C\underline{H}_2$)$_2$).

$C_{13}H_{16}N_2O$ (216.3) Ber.: C 72.2 H 7.46 N 13.0

Gef.: C 71.4 H 7.53 N 12.8

Die Substanz war sehr hygroskopisch.

1-(2-Hydroxylamino-2-phenyl-ethyl)-2-piperidon (17b)

100 mg 16b wurden in 10 ml absol. Ether suspendiert und 14 d kühl aufbewahrt.

Ausbeute: 98 mg (90.5% d.Th.)

Schmp. : 102 - 104 °C (Ether)

R_f : 0.40 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3265, 2950, 1620, 1498, 1455, 1415, 1355, 1330, 1310, 1255, 1170, 1025, 945.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int. / %) = 234 (M^+ 2) 217 (5), 200 (8), 122 (12), 113 (100), 104 (17), 84 (18), 77 (11), 70 (8), 57 (13), 55 (10).

^{1}H-NMR-Spektrum: Abb. VII, S. 41

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.3) Ber.: C 66.6 H 7.74 N 12.0
Gef.: C 66.3 H 7.78 N 11.9

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6c

10 mmol 6c wurden unter Standardbedingungen dehydriert.
Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.
Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN
Gef.: 340.8 ml 0.1 N NH_4SCN
(84.9% d.Th.)

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei 6a,b. Beim Einengen der Etherphase fiel 14c/15c bereits teilweise aus.
Das Filtrat enthielt neben 14c/15c noch Benzaldoxim.
Die Trennung von Oxim-Lactam 14c/15c und Benzaldoxim erfolgte sc.

Benzaldoxim

Ausbeute: 255 mg (21.1% d.Th.)
Benzaldoxim wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz und GC/MS identifiziert.

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-2-pyrrolidon (14c/15c)

Ausbeute: 465 mg (21.3% d.Th.)

Schmp. : 170 - 172 °C (Ether)

R_f : 0.37 Z-Oxim-Lactam 14c, 0.22 E-Oxim-Lactam 15c (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 1605 (CO-Lactam)

^1H-NMR-Spektrum: Tab. IV, S. 48

Im $CHCl_3$-Extrakt konnte dc kein Produkt nachgewiesen werden.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 6d

10 mmol 6d wurden unter Standardbedingungen dehydriert.

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 294.2 ml 0.1 N NH_4SCN

(73.3% d.Th.)

Der Etherextrakt enthielt Benzaldoxim und Oxim-Lactam 14d/15d. Die Trennung erfolgt sc.

Benzaldoxim

Ausbeute: 296 mg (12.6% d.Th.)

Benzaldoxim wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz und GC/MC identifiziert.

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-2-morpholon (14d/15d)

Z-Oxim-Lactam 14d wurde aus dem Gemisch 14d/15d durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol dc einheitlich erhalten.

Ausbeute: 365 mg (15.6% d.Th.)

Schmp. : 130 - 132 °C (Ether)

R_f : 0.42 (F III)

Das IR-Spektrum von 14d war identisch mit dem der Vergleichssubstanz.

Der $CHCl_3$-Extrakt enthielt laut DC kein Produkt.

6. Darstellung der cyclischen Amino-Nitrone

2-Phenyl-5,6,7,8,9,9a-hexahydro-3H-imidazo [1,2-a]azepin-1-oxid (5a)

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 4a [2]

Ausbeute: 52% d.Th.

Schmp. : 128 - 130 °C (Aceton), Lit. [2]: 128 - 130 °C

R_f : 0.48 (F V)

2-Phenyl-5,6,7,8,8a-tetrahydro-3H-imidazo [1,2-a]pyridin-1-oxid (5b)

Ausbeute: 39% d.Th.

Schmp. : 105 - 107 °C (Aceton), Lit. [2]: 105 - 107 °C

R_f : 0.39 (F V)

2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolo
[1,2-a]imidazol-1-oxid (5c)

Ausbeute: 63% d.Th.

Schmp. : 122 - 123 °C (Aceton), Lit.[2]: 122 - 123 °C

R_f : 0.21 (F V)

2-Phenyl-5,6,8,8a-tetrahydro-3H-imidazo
[2,1-c][1,4]oxazin-1-oxid (5d)

Ausbeute: 63% d.Th.

Schmp. : 160 - 162 °C (Aceton), Lit.[2]: 161 - 162 °C

R_f : 0.27 (F V)

7. Darstellung der N-Hydroxy-imidazolidine

Allgemeine Vorschrift [16]:

Zu einer Suspension von 1 g $LiAlH_4$ in 10 ml absol. Ether wurde langsam unter Rückflußkühlung eine Lösung von 4 g Nitron 5 in 100 ml absol. Ether getropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Eiswasser hydrolysiert, mit Ether erschöpfend extrahiert und die vereinigten Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen des Lösungsmittels kristallisierte das N-Hydroxyaminal meistens spontan durch. Durch Umkristallisation aus Ether konnte es jeweils analysenrein erhalten werden.

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[1,2-a]azepin (7a)

Ausbeute: 2.46 g (61.1% d.Th.)

Schmp. : 126 - 127 °C (Ether)

R_f : 0.6 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3080, 2915, 2845, 2800, 1595, 1490, 1450, 1385, 1165, 978, 910.

Massenspektrum: Abb.IV, S. 28

^{1}H-NMR-Spektrum: Abb. III, S. 26

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232.2) Ber.: C 72.4 H 8.62 N 12.1
Gef.: C 72.4 H 8.63 N 11.9

7a·HCl

Schmp.: 202 - 205 °C (EtOH)

$C_{14}H_{20}N_2O$·HCl (268.8) Ber.: C 62.6 H 7.88 N 10.4
Gef.: C 62.4 H 7.86 N 10.4

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[1,2-a]pyridin (7b)

Ausbeute: 2.2 g (53.7% d.Th.)

Schmp. : 127 - 129 °C (Ether)

R_f : 0.63 (F III)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3100, 2940, 2830, 1605, 1492, 1462, 1408, 1325, 1270, 1203, 1152, 1135.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 218 (M^+ 3), 201 (2), 200 (2), 199 (3), 198 (1), 187 (2), 173 (1), 158 (2), 149 (1), 146 (2), 145 (2), 144 (2), 132 (2), 130 (4), 125 (2), 123 (4), 117 (6), 104 (22), 103 (18), 97 (100), 91 (11), 89 (6), 77 (15), 69 (25), 55 (15), 51 (9).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.40 - 7.20 (m, 5H, Ph) 6.78 (s, 1H, O<u>H</u>, mit D_2O austauschbar) 4.43 - 1.38 (m, 12H)

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218.3) Ber.: C 71.5 H 8.31 N 12.8
Gef.: C 71.6 H 8.40 N 12.8

<u>1-Hydroxy-2-phenyl-perhydropyrrolo[1,2-a]imidazol (7c)</u>

Ausbeute: 2.5 g (61.5% d.Th.)

Schmp. : 145 - 148 °C (Ether)

R_f : 0.29 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3100, 2980, 2950, 2870, 2830, 1608, 1497, 1452, 1198, 1100.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel.Int./%) = 204 (M^+ 1), 202 (0.4), 186 (1), 185 (1), 173 (0.4), 170 (0.4), 158 (0.5), 157 (0.5), 149 (0.4), 144 (0.8), 132 (3), 130 (3), 117 (3), 109 (1), 104 (16), 103 (10), 98 (3), 91 (8), 89 (5), 84 (9), 83 (100), 82 (10), 78 (10), 77 (14), 55 (44), 51 (10).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.32 (s, 5H, Ph) 6.52 (s, 1H, O<u>H</u>, mit D_2O austauschbar) 4.09 - 1.64 (m, 10 H)

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204.3) Ber.: C 70.6 H 7.90 N 13.7
Gef.: C 70.4 H 7.84 N 13.8

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[2,1-c][1,4]oxazin (7d)

Ausbeute: 2.5 g (62% d.Th.)

Schmp. : 133 - 136 °C (Ether)

R_f : 0.45 (F III)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3085, 2980, 2940, 2900, 2860, 1602, 1492, 1458, 1285, 1165, 1068.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 220 (M^+ 2), 200 (4), 201 (2), 202 (2), 189 (1), 173 (2), 162 (6), 145 (17), 130 (8), 125 (3), 122 (4), 117 (13), 104 (54), 99 (100), 91 (17), 77 (37), 71 (36), 56 (20), 51 (29).

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$)δ/ppm = 7.33 (s, 5H, Ph) 6.78 (s, 1H, OH, mit D_2O austauschbar) 3.90 - 2.38 (m, 10 H)

$C_{12}H_{16}N_2O_2$(220.3) Ber.: C 65.4 H 7.32 N 12.7

Gef.: C 65.6 H 7.52 N 12.8

8. Nachweis der Imidazolidine

Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 5c

Die DC der $LiAlH_4$-Reduktionen von 5a-d zeigten außer den mit TTC anfärbbaren Flecken der N-Hydroxyaminale 7a-d jeweils noch einen weiteren Fleck mit kleinerem R_f-Wert, der sich mit Jod stark färbte. Im Falle der Reduktion von 5c wurde eine Isolierung dieser Substanz betrieben.

Säulenchromatographische Abtrennung von 11c

Nach Abtrennung von auskristallisiertem 7c aus dem Etherextrakt wurde 1 g Rückstand auf eine Kieselgelsäule (Länge 20 cm, Durchmesser 1.5 cm, Kieselgel 0.063 - 0.2 mm Merck) gegeben und mit Fließmittel III eluiert. Nach Ablauf von 7c von der Säule wurde mit Methanol 11c eluiert.

2-Phenyl-perhydropyrrolo[1,2-a]imidazol (11c)

Ausbeute: 223 mg (24.0% d.Th.)

Schmp. : 11c ist ölig und instabil. Es zersetzt sich teilweise auf der Säule.

Massenspektrum (GC/MS): m/e (rel. Int./%) = 188 (M^+ 3), 187 (7), 160 (8), 146 (1), 145 (2), 132 (5), 130 (9), 119 (6), 118 (7), 117 (9), 111 (12), 106 (11), 105 (16), 104 (73), 103 (18), 91 (25), 84 (47), 83 (100), 78 (25), 77 (41), 70 (17), 55 (93).

Das Massenspektrum von authent. 11c [19] zeigte gleiche Peaks in ähnlichen Intensitäten.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 11c

200 mg 11c, das sich schon etwas zersetzt hatte, wurde mit 4 Oxid.-Äquiv. unter Standardbedingungen dehydriert. Neben Ausgangssubstanz und anderen Produkten enthielt der $CHCl_3$-Extrakt des alkalisierten Ansatzes das Amidin 18c. 18c wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz [2] und durch GC/MS identifiziert.

Abgeschiedene Hg-Menge: für 2 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 21.3 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 12.8 ml 0.1 N NH_4SCN

(60.1% d.Th.)

9. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der N-Hydroxy-imidazolidine

Allgemeine Vorschrift [2]:

Es wurden jeweils 10 mmol N-Hydroxyaminal 7a-d mit 6 Oxidat.-Äquiv. 90 min unter Standardbedingungen dehydriert. Die mit K_2CO_3 alkalisierten Ansätze wurden extrahiert:

a) mit Ether

b) mit $CHCl_3$

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7a

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 187.5 ml 0.1 N NH_4SCN

(46.7% d.Th.)

Laut DC enthielt die Etherphase die isomeren Oxim-Lactame 14a/15a.

Ausbeute: 200 mg (8.1% d.Th.)

Das IR-Spektrum von 14a/15a stimmte mit dem IR-Spektrum des durch unabhängige Synthese gewonnenen Isomerengemischs 14a/15a überein.

Der $CHCl_3$-Extrakt lieferte das Amidin-N-Oxid 16a.

Ausbeute: 810 mg (35.2% d.Th.)

Die analytischen Daten waren identisch mit der Vergleichssubstanz.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7b

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 217.5 ml 0.1 N NH_4SCN

(54.2% d.Th.)

Die Etherphase enthielt die isomeren Oxim-Lactame 14b/15b.

Ausbeute: 279 mg (12% d.Th.)

Die eindeutige Identifizierung erfolgte mit Hilfe der Vergleichssubstanz.

Der $CHCl_3$-Extrakt enthielt das Amidin-N-Oxid 16b.

Ausbeute: 870 mg (40.2% d.Th.)

Die analytischen Daten stimmten mit der Vergleichssubstanz überein.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7c

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 342.5 ml 0.1 N NH_4SCN

(85.4% d.Th.)

Der alkalisierte Ansatz konnte vollständig mit Ether extrahiert werden.

Rohausbeute: 94.8% d.Th.

R_f : 0.53 14c, 0.38 15c, 0.22 5c (F IV)

Der Rückstand des Etherextraktes wurde auf eine Kieselgelsäule (Länge 40 cm, Durchmesser 2.5 cm, Kieselgel 0.063 - 0.2 mm Merck) gegeben und mit dem Fließmittel IV in Nitron 5c und E-Oxim-Lactam 15c getrennt. Spuren von Z-Oxim-Lactam 14c befanden sich in den ersten Fraktionen.

E-Oxim-Lactam 15c

Ausbeute: 269.3 mg (12.3% d.Th.)

Schmp. : 115 - 118 °C

R_f : 0.22 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3190, 3055, 2880, 1665, 1495, 1422, 1310, 1268, 1058, 1023, 982, 938.

^1H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): Tab.IV, S. 48

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218.3) Ber.: C 66.0 H 6.47 N 12.8
Gef.: C 66.1 H 6.53 N 12.8

Nitron 5c [2)]

Ausbeute: 240 mg (11.9% d.Th.)

Schmp. : 122 - 123 °C (Ether)

Die analytischen Daten waren identisch mit der Vergleichssubstanz.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 7d

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 401.2 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 320.0 ml 0.1 N NH_4SCN

(79.8% d.Th.)

Der alkalisierte Ansatz konnte vollständig mit Ether extrahiert werden.

Ausbeute: 93.5% d.Th.

R_f : 0.42 Z-Oxim-Lactam 14d, 0.28 E-Oxim-Lactam 15d, 0.28 Imidazol 31d (F III).

Das Imidazol wurde durch Einleiten von HCl-Gas in eine etherische Lösung von 14d/15d und 31d als Hydrochlorid ausgefällt und abgetrennt.

Oxim-Lactam 14d/15d

Ausbeute: 1.45 g (62% d.Th.)

Schmp. : 134 - 135 °C

$C_{12}H_{14}N_2O_3$ (243.3) Ber.: C 61.5 H 6.02 N 12.0

Gef.: C 61.6 H 6.17 N 11.9

Imidazol 31d·HCl

Ausbeute: 106 mg (3.9% d.Th.)

Schmp. : 240 - 241 °C (EtOH)

Das IR-Spektrum war identisch mit dem Vergleichsspektrum.

10. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte

Lithiumaluminiumhydridreduktion von 16a

230 mg (1 mmol) 16a wurden in fester Form zu einer etherischen Suspension von 200 mg $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Ether gegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Nach Trocknung der Etherphase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Dc konnten das N-Hydroxyaminal 7a und das Aminal 11a nachgewiesen werden.
Das N-Hydroxyaminal 7a kristallisierte bei Kühlung aus.
Ausbeute: 46 mg (19.9% d.Th.)
Schmp. : 125 - 127 °C (Ether)
Darüber hinaus erfolgte eine Identifizierung durch Vergleich des IR-Spektrums mit authent. 7a.

Desoxygenierung von 16a mit Triphenylphosphin

230 mg (1 mmol) 16a und 262 mg (1 mmol) Triphenylphosphin wurden in 20 ml Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe von Wasser wurde mit Ether extrahiert und der Extrakt verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i. Vak. eingeengt. Das DC zeigte neben Ausgangssubstanz 16a das Amidin 18a.
Rohausbeute: 186 mg (80.8% d.Th.)
Das Amidin 18a wurde durch Mischspritze mit der Vergleichssubstanz und durch GC/MS identifiziert.

Umsetzung von 16a mit Phenylisocyanat

460 mg (2 mmol) Amidin-N-Oxid 16a wurden in 20 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst und 240 mg (2 mmol) Phenylisocyanat zugetropft. Nach 1 h zeigte das DC 5 neue Flecke.
Die Substanz mit dem größten R_f-Wert (0.62) wurde sc mit dem Fließmittel V abgetrennt. (Länge der Säule 20 cm, Durchmesser 1.5 cm, Kieselgel 0.063 - 0.2 mm).

1-[2-(Phenyl-carbamoyloxy)-amino-2-phenyl-ethyl]-perhydro-2-azepinon (19a)

Ausbeute: 26 mg (3.5% d.Th.)
Schmp. : 140 - 143 °C (Ether)
IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3415, 3320, 3200, 3130, 3060, 1724, 1050, 1595, 1550, 1495, 1440, 1235, 1180, 1170.
Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 367 (M^+ 0.2), 333 (0.4), 332 (3), 331 (12), 279 (0.6), 225 (0.3), 213 (6), 212 (50), 211 (4), 169 (0.8), 167 (1), 149 (2), 126 (1), 120 (4), 119 (11), 105 (2), 94 (7), 93 (100), 92 (6), 91 (5), 77 (10), 66 (7), 65 (6).

Umsetzung von 17a mit Phenylisocyanat

Der $CHCl_3$-Extrakt des Dehydrierungsansatzes von 6a wurde 1 d über Na_2SO_4 aufbewahrt. Nach Abtrennung des Amidin-N-Oxids 16a färbte eine Probe des Filtrates eine 2proz. methanolische TTC-Lösung, die 2% NaOH enthielt, rot.
Das Filtrat wurde mit 10 Tropfen Phenylisocyanat ver-

setzt und 2 h bei Raumtemperatur belassen. Es bildeten sich weiße Kristalle von 20a, die aus Benzol/Petrolether umkristallisiert wurden.

1-[2-N-(Phenyl-carbamoyl)hydroxylamino-2-phenyl-ethyl]-perhydro-2-azepinon (20a)

Ausbeute: 113 mg (3.1% d.Th.)

Schmp. : 128 - 130 °C (Benzol/Petrolether)

R_f : 0.39 (F V)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3407, 2925, 2850, 2800, 1662, 1585, 1512, 1440, 1325, 1205.

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 367 (M^+ 29), 257 (7), 231 (17), 225 (5), 216 (5), 212 (5), 132 (9), 127 (71), 126 (100), 122 (32), 119 (19), 106 (17), 104 (17), 98 (20), 93 (24), 91 (9), 77 (13).

^{1}H-NMR-Spektrum: Abb.VIII, S. 42

$C_{21}H_{25}N_3O_3$ (367.5) Ber.: C 68.6 H 6.86 N 11.4

Gef.: C 68.7 H 7.04 N 11.4

Darstellung der Oxim-Lactame

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-perhydro-2-azepinon (14a/15a)

Darstellung von 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-perhydro-2-azepinon (22a) durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-(Perhydro-1-azepinyl)-1-phenyl-ethanol [32]

Ausbeute: 58% d.Th.

Schmp. : 88 - 89 °C (EtOH)

1-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)perhydro-2-azepinon (21a)

4.38 g (20 mmol) Hydroxy-Lactam 22a wurden in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 6 g MnO_2 (aktiv, Merck) 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde vom MnO_2 abzentrifugiert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 4.0 g (92.3% d.Th.)

Oximierung von 21a

3.3 g (15 mmol) Keto-Lactam 21a wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von 3.4 g $NH_2OH \cdot HCl$ versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht stehengelassen. Nach Entfernung des Methanols i. Vak. wurde das ausgefallene Oxim 14a/15a abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.14 g (85.3% d.Th.)

Schmp. : 129 - 130 °C (EtOH)

R_f : 0.49 14a, 0.34 15a (F III)

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber.: C 68.3 H 7.37 N 11.3

Gef.: C 68.6 H 7.49 N 11.5

Säulenchromatographische Trennung der isomeren Oxim-Lactame 14a/15a

Durch fraktionierte Kristallisation von 14a/15a aus Ethanol konnte das Z-Isomer 14a fast rein erhalten werden, während das E-Isomer 15a in der Mutterlauge angereichert wurde. 500 mg des Rückstandes der Mutterlauge wurde über eine Kieselgelsäule (Länge 30 cm, Durchmesser 2 cm, 50 g Kiesel-

gel 0.063 - 0.2 mm Merck) mit dem Fließmittel IV aufgetrennt. Es wurden Fraktionen von 5 ml abgenommen. Nach Ablauf des Z-Oxim-Lactams 14a und 3 Mischfraktionen konnte das E-Oxim-Lactam 15a eluiert werden, das sofort vom Lösungsmittel befreit werden mußte, damit keine Rückisomerisierung eintrat.

Z-Oxim-Lactam 14a

Ausbeute: 73 mg (14.6% d.Th.)

Schmp. : 134 °C

R_f : 0.49 (F III)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3160, 2925, 2845, 1605, 1490, 1350, 1305, 1195, 970, 945.

^1H-NMR-Spektrum: Tab.:IV, S. 48

E-Oxim-Lactam 15a

Ausbeute: 85 mg (17% d.Th.)

Schmp. : 134 °C

R_f : 0.34 (F III)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3200. 2940, 2855, 1620, 1490, 1438, 1350, 1270, 1200, 998, 975.

^1H-NMR-Spektrum: Tab.:IV, S. 48

1-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-2-pyrrolidon (14c/15c)

Darstellung von 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-2-pyrrolidon durch Amidolyse von Styroloxid mit 2-Pyrrolidon [33]

Ausbeute: 53% d.Th.

Schmp. : 106 - 108 °C

Das Keto-Lactam 21c wurde wie 21a durch Oxidation mit MnO_2 dargestellt und mit $NH_2OH \cdot HCl$ zum Oxim-Lactam 14c/15c umgesetzt.

Ausbeute: 78% d.Th.

R_f : 0.37 14c, 0.22 15c (F III)

Durch wiederholtes Umkristallisieren aus absol. Ethanol konnte Z-Oxim-Lactam 14c von Spuren E-Oxim-Lactam 15c befreit und rein erhalten werden.

Z-Oxim-Lactam 14c

Schmp. : 172 - 174 °C (EtOH)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3150, 3000, 2870, 1625, 1435, 1305, 1268, 975.

^1H-NMR-Spektrum: Tab.:IV, S. 48

Photolyse der Oxim-Lactame

250 mg der Einzelisomere 14a, 15a, 14c, 15c und 14d wurden jeweils in 150 ml Methanol gelöst und 16 h photolysiert. (Quecksilbertauchlampe, Original Hanau, 1.4 Ampere, 70 Volt, Typ S 81).

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen.

^{1}H-NMR-Spektrum: Tab.:V, S. 51

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 1a

1.16 g (5 mmol) Z-Aminoxim 1a wurden unter Standardbedingungen mit 6 Oxidat.-Äquiv. Hg(II)-EDTA dehydriert.
Der Ansatz wurde mit Ether extrahiert, 30 min über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 590 mg (48% d.Th.)

Das Rohprodukt wurde ohne Umkristallisation ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 100% 14a

Umlagerung von E-Oxim-Lactam 15a in Z-Oxim-Lactam 14a unter Dehydrierungsbedingungen

232 mg (2 mmol) 15a wurden in wäßrig-ethanol. Lösung 90 min mit 6 mmol EDTA bei 80 - 90 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit Ether extrahiert, 30 min über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.
Das Rohprodukt wurde ohne Umkristallisation ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 36% 14a
64% 15a

Oxidation von 7a mit gelbem Quecksilberoxid

580 mg (2.5 mmol) 7a wurden in 40 ml trockenem $CHCl_3$ gelöst und mit 1.65 g gelbem HgO 5 h gerührt. Die Suspension färbte sich mit der Zeit durch abgeschiedenes Hg dunkel. Anschliessend wurde vom Niederschlag abzentrifugiert und die $CHCl_3$-Lösung auf 5 ml i. Vak. eingeengt.

DC: Nitron 5a, Amidin-N-Oxid 16a

Bei Zugabe von wenig absol. Ether kristallisierte 16a aus, das aus absol. CH_2Cl_2/absol. Ether umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 176 mg (30.6% d.Th.)

Schmp. : 125 - 128 °C (CH_2Cl_2/Ether)

Das IR-Spektrum war deckungsgleich mit dem der Vergleichssubstanz.

Durch Zugabe von weiteren 200 ml absol. Ether wurde restliches 16a polymer ausgefällt und abgetrennt. Nach dem Einengen i. Vak. kristallisierte 5a aus und wurde aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 185 mg (32.2% d.Th.)

Schmp. : 128 - 130 °C (Aceton)

Das IR-Spektrum war identisch mit dem von authent. 5a [2].

Oxidation von 7c mit gelbem Quecksilberoxid

510 mg (2.5 mmol) 7c wurden wie 7a behandelt.

DC: Nitron 5c

Nach dem Einengen des $CHCl_3$-Ansatzes wurde mit Petrolether angefällt, so daß das Nitron 5c auskristallisierte. Es wurde aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 370 mg (73.3% d.Th.)

Schmp. : 122 - 123 °C (Aceton)

Das IR-Spektrum war identisch mit dem von authent. 5c [2].

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5c

510 mg (2.5 mmol) 5c wurden mit 6 Oxidat.-Äquiv. unter Standardbedingungen dehydriert. Das Rohprodukt wurde nur alkalisch aufgearbeitet.

DC: Ausgangssubstanz 5c

Es trat keine Hg-Abscheidung ein.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5d

540 mg (2.5 mmol) 5d wurden wie 5c behandelt.

DC: Ausgangssubstanz 5d und 3 Zersetzungsprodukte

Mit Hilfe der Vergleichssubstanzen konnte festgestellt werden, daß kein Imidazol 31d und kein Oxim-Lactam 14d/15d entstanden war.

Abgeschiedene Hg-Menge: für 4 Oxidat.-Äquiv.

Ber.: 100.3 ml 0.1 N NH_4SCN

Gef.: 10.8 ml 0.1 N NH_4SCN

(10.8% d.Th.)

Hydridabstraktion aus N-(1-Phenyl-2-piperidino-ethyl) hydroxylamin (6b)

1.54 g (7 mmol) 6b wurden in 20 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst und zu einer Suspension von 8 mmol Triphenylcarbeniumfluoroborat in 20 ml absol. CH_2Cl_2 getropft. Der Ansatz wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach einiger Zeit setzte sich ein weißer Niederschlag ab, der nach dem Abkühlen abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wurde.

DC: Ausgangssubstanz 6b

Ausbeute: 410 mg (19% d.Th.) $6b \cdot HBF_4$

Aus dem Salz wurde die Base 6b freigesetzt und durch IR-Vergleich identifiziert.

Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt, wobei es spontan durchkristallisierte.

(1-Phenyl-2-piperidino-ethylamino)-trityl-ether (30)

$30 \cdot HBF_4$

Ausbeute: 2.3 g (59.7% d.Th.)

Schmp. : 164 °C (CH_2Cl_2/Ether)

R_f : 0.62 (F III)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3180, 3140, 3060, 2955, 2865, 1595, 1490, 1450, 1225, 1050 (breit).

Massenspektrum (70 eV): m/e (rel. Int./%) = 262 (2), 244 (43), 243 (55), 228 (5), 215 (4), 202 (3), 185 (75), 183 (5), 167 (34), 165 (75), 152 (11), 199 (5), 115 (8), 105 (13), 104 (10), 98 (100), 84 (14), 77 (28).

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ/ppm = 8.59 (s, breit, 1H, NH, mit D_2O austauschbar) 7.29 (s, 20 H, Ph), 6.61 (1H, $\overset{+}{N}$H, mit D_2O austauschbar) 3.92 - 3.74 (m, 1H, CH-CH_2) 3.37 - 2.38 (m, 6H, $(CH_2)_3$) 1.65 - 1.37 (m, 6H, $(CH_2)_3$).

$C_{32}H_{34}N_2O \cdot HBF_4$ (550.5) Ber.: C 69.8 H 6.41 N 5.1
Gef.: C 69.8 H 6.56 N 5.1

11. Umsetzung der cyclischen Amino-Nitrone zu kondensierten Imidazolen

Allgemeine Vorschrift:

1 g Nitron 5 a-d wurde in 100 ml absol. Ether gelöst. Aus der Lösung fiel bei Einleiten von HCl-Gas ein hygroskopischer Niederschlag aus, der aus absol. Ethanol umkristallisiert wurde.

2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin (31a)

31a·HCl

Ausbeute: 865 mg (79.3% d.Th.)
Schmp. : 210 - 212 °C (EtOH)
R_f : 0.4 (F V)

$C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$ (248.8) Ber.: C 67.6 H 6.89 N 11.3
Gef.: C 66.2 H 6.85 N 11.1

31a·$HClO_4$

Schmp. : 176 - 178 °C

$C_{14}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (312.8) Ber.: C 53.8 H 5.48 N 9.0

Gef.: C 53.8 H 5.54 N 9.0

Aus dem Salz wurde die Base 7a freigesetzt. Das IR-Spektrum war identisch mit dem der Vergleichssubstanz [40].

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrohydro-imidazo[1,2-a]pyridin (31b)

31b·HCl

Ausbeute: 789 mg (72.4% d.Th.)

Schmp. : 265 - 268 °C (EtOH)

R_f : 0.32 (F V)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3075, 2960, 2870, 2765, 2540, 1770, 1635, 1603, 1548, 1530, 1498, 1442, 1415, 1375, 1325, 1218, 1195, 1160.

Aus dem Salz wurde die Base 31b freigesetzt. Das IR-Spektrum war identisch mit dem der Vergleichssubstanz [40].

2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (31c)

31c·HCl

Ausbeute: 920 mg (84.4% d.Th.)

Schmp. : 239 °C (EtOH)

R_f : 0.25 (F V)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3070, 2960, 2820, 2540, 1770, 1620, 1598, 1550, 1525, 1490, 1450, 1362, 1302, 1212.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ(ppm) = 8.10 (s, 1H, =C<u>H</u>-N) 7.95 - 7.85 (m, 2H, Ph), 7.82 - 7.45 (m, 3H, Ph) 4.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -C<u>H</u>$_2$-N) 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -C<u>H</u>$_2$-) 2.89 - 2.55 (m, 2H, -C<u>H</u>$_2$-), kein acides H sichtbar.

$C_{12}H_{12}N_2 \cdot HCl$ (220.7) Ber.: C 65.3 H 5.94 N 12.7
Gef.: C 65.0 H 5.99 N 12.8

Aus dem Salz wurde die Base <u>31c</u> freigesetzt.

<u>31c Base</u>

Schmp. : 107 - 110 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3120, 3055, 2910, 1600, 1512, 1495, 1465, 1445, 1430, 1360, 1300, 1190, 1070, 1027, 952, 915.

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ(ppm) = 7.77 - 7.65 (m, 2H, aromat.) 7.51 (s, 1H, =C<u>H</u>-N), 7.42 - 7.12 (m, 3H, aromat.) 4.04 - 3.87 (m, 2H, -C<u>H</u>$_2$-) 2.83 - 2.44 (m, 4H, (C<u>H</u>$_2$)$_2$).

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber.: C 78.2 H 6.57 N 15.2
Gef.: C 78.2 H 6.78 N 15.0

<u>2-Phenyl-5,6-dihydro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin (31d)</u>

<u>31d·HCl</u>

Ausbeute: 460 mg (42.2% d.Th.)

Schmp. : 240 - 241 °C (EtOH)

R_f : 0.20 (F V)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3480, 3420, 3380, 3090, 1630, 1600, 1535, 1490, 1450, 1370, 1225, 1205, 1175, 1112, 1105, 975, 950.

31d·$HClO_4$

Schmp. : 118 - 120 °C (Ether)

^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6):δ(ppm) = 8.15 (s, 1H, =C=C<u>H</u>-N) 7.81 - 7.42 (m, 5H, Ph) 5.07 (s, 1H, -C<u>H</u>-O) 4.20 (s, 4H, (C<u>H</u>$_2$)$_2$), kein acides H sichtbar.

$C_{12}H_{12}N_2O_4$ (300.7) Ber.: C 47.9 H 4.36 N 9.3
Gef.: C 47.7 H 4.50 N 9.2

31d Base

Schmp. : 118 - 120 °C (Ether)

IR-Spektrum (KBr):ν/cm^{-1} = 3130, 2980, 2865, 2845, 1605, 1555, 1520, 1490, 1468, 1382, 1340, 1192, 1110, 1100, 1075, 980, 945, 865.

$C_{12}H_{12}N_2O$ (200.2) Ber.: C 72.0 H 6.04 N 14.0
Gef.: C 72.0 H 6.32 N 13.9

Umsetzung der Nitrone 5a-c mit Essigsäure

2.5 mmol Nitron wurden in 10 ml Eisessig gelöst und 1 h rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde mit NaOH alkalisiert und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Elution mit Ether an einer neutralen Aluminiumoxid-Säule.

Imidazol 31a

Ausbeute: 323 mg (60.9% d.Th.)

Schmp. : 116 - 117 °C (Ether)

Imidazol 31b

Ausbeute: 239 mg (48.3% d.Th.)

Schmp. : 99 °C (Ether)

Imidazol 31c

Ausbeute: 249 mg (54.2% d.Th.)

Schmp. : 107 - 110 °C (Ether)

12. Umsetzung der Oxadiazine zu kondensierten Imidazolen

3-Phenyl-6,7,8,8a-tetrahydro-4H-pyrrolo[1,2-e]-1,2,5-oxadiazin (2c)

3 x 10 mmol 1c wurden nach Vorschrift einzeln dehydriert und gemeinsam aufgearbeitet.

Oxadiazin 2c

Ausbeute: 680 mg (11.2% d.Th.)

Schmp. : 62 - 64 °C (Ether)

R_f : 0.53 (F V)

3-Phenyl-6,7,9,9a-tetrahydro-4H-[1,4]-oxazino[4,3-e]-1,2,5-oxadiazin (2d)

5 mmol 1d wurden nach Vorschrift [2] dehydriert und aufgearbeitet.

Oxadiazin 2d

Ausbeute: 315 mg (28.8% d.Th.)

Schmp. : 134 - 136 °C (Ether)

R_f : 0.34 (F V)

Umsetzung der Oxadiazine 2c,d mit Chlorwasserstoff

1 mmol Oxadiazin 2c,d wurde in 50 ml absol. Ether gelöst und HCl-Gas bis zur sauren Reaktion eingeleitet. Der nach dem Einengen verbliebene Rückstand wurde in wenig absol. Ethanol aufgenommen und zur Kristallisation gebracht.

31c·HCl

Ausbeute: 168 mg (76.4% d.Th.)

Schmp. : 235 - 237 °C (EtOH)

31d·HCl

Ausbeute: 96 mg (40.5% d.Th.)

Schmp. : 240 - 241 °C (EtOH)

Die IR-Spektren von 31c·HCl und 31d·HCl waren deckungsgleich mit den Spektren der Vergleichssubstanzen.

Umsetzung der Oxadiazine 2c,d mit Essigsäure

Eine Lösung von 1 mmol Oxadiazin 2c,d in 10 ml Eisessig wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der braun gefärbte Ansatz mit NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

Imidazol 31c

Rohausbeute: 112 mg (60.9% d.Th.)

Der Rückstand wurde durch Elution mit CH_2Cl_2 an einer neutralen Al_2O_3-Säule gereinigt.
DC, GC/MS und die Mischspritze mit der Vergleichssubstanz zeigten Imidazol 31c.

Imidazol 31d

Rohausbeute: 153 mg (76.5% d.Th.)

Der Rückstand wurde wie 31c durch Elution mit CH_2Cl_2 an einer neutralen Al_2O_3-Säule gereinigt.
DC, GC/MS sowie die Mischspritze mit der Vergleichssubstanz zeigten Imidazol 31d.

Umsetzung von 5c und 2c mit Perchlorsäure

2.5 mmol 5c bzw. 2c wurden in wenig absol. Ethanol gelöst, Perchlorsäure bis zur sauren Reaktion zugegeben und mit absol. Ether versetzt. Während 5c·$HClO_4$ sofort ausfiel, bildeten sich erst bei längerem Kühlen Kristalle von 2c·$HClO_4$ aus. Das DC zeigte, daß sich kein Imidazol 31c·$HClO_4$ gebildet hatte.

Umsetzung von 2c mit ethanolischer Kalilauge

184 mg (1 mmol) 2c wurden analog [40] in 5 ml 3 N ethanolischer KOH gelöst, 10 min auf 50 - 60 °C erwärmt und 1 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser

wurde mit $CHCl_3$ extrahiert.

Dc und gc konnte festgestellt werden, daß kein Imidazol 31c entstanden war.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) H.Möhrle und R.Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973).

2) R.Engelsing, Dissertation Tübingen 1970.

3) R.F.Borch, M.D.Bernstein und H.D.Durst, J.Am.Chem.Soc. 93, 2897 (1971).

4) H.P.Fischer und C.A.Grob, Helv.Chim.Acta 45, 2530 (1962).

5) B.Unterhalt, Arch.Pharm.(Weinheim) 300, 38 (1967).

6) H.Feuer, B.F.Vincent,Jr. und R.S.Bartlett, J.Org.Chem. 30, 2877 (1965).

7) C.F.Lane, J.Org.Chem. 39, 1437 (1974).

8) H.J.Brown, P.Heim und N.M.Yoon, J.Am.Chem.Soc. 92, 1637 (1970).

9) C.F.Lane, Aldrichimica Acta 8, 20 (1975).

10) G.A.Snow, J.Chem.Soc. 1954, 2588.

11) M.A.T.Rogers, J.Chem.Soc. 1955, 769.

12) A.W.Nineham, Chem.Rev. 55, 355 und 422 (1955).

13) H.Ulrich und A.A.R.Sayigh, J.Chem.Soc. 1963, 1098.

14) R.T.Coutts und G.Mukherjee, Org.Mass Spectrom. 3, 63 (1970).

15) A.M.Duffield, H.Budzikiewicz, D.H.Williams und C.Djerassi, J.Am.Chem.Soc. 87, 810 (1965).

16) O.Exner, Collect.Czech.Chem.Commun. 20, 202 (1955).

17) J.Thesing und W.Sirrenberg, Chem.Ber. 92, 1748 (1959).

18) M.C.Kloetzel, F.L.Chubb, R.Gobran und J.L.Pinkus, J.Am.Chem.Soc. 83, 1128 (1961).

19) Chr.Kamper, Dissertation FU Berlin 1977.

20) L.Horner und H.Hoffmann, Angew.Chem. 68, 480 (1956).

21) E.Howard und N.F.Olszewski,
J.Am.Chem.Soc. 81, 1483 (1959).

22) N.Bild und M.Hesse, Helv.Chim.Acta 50, 1885 (1967).

23) R.Grigg und B.G.Odell, J.Chem.Soc. B.1966, 218.

24) T.A.Bryce und J.R.Maxwell, Chem.Comm. 1965, 206.

25) H.Gnichtel, S.Exner, H.Bierbüße und M.Alterdinger,
Chem.Ber. 104, 1512 (1971).

26) O.Buchardt, Tetrahedron 24, 3139 (1968).

27) A.Tatematsu, H.Yoshizumi, E.Hayaski und N.Nahata,
Tetrahedron Lett. 31, 2985 (1967).

28) H.G.Aurich und H.-G.Scharpenberg,
Chem.Ber. 106, 1881 (1973).

29) G.Zinner und E.Düerkop, Arch.Pharm.(Weinheim)
301, 776 (1968).

30) G.Zinner und U.Dybowski, Arch.Pharm.(Weinheim)
304, 877 (1971).

31) H.G.Aurich, H.-G.Scharpenberg und K.Kabs,
Tetrahedron Lett. 1970, 3559.

32) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 298, 667 (1965).

33) W.Ziegenbein und W.Franke, Chem.Ber. 90, 2291 (1957).

34) E.P.Papadopoulos, A.Jarrar und J.H.Issidorides,
J.Org.Chem. 31, 615 (1966).

35) G.G.Kleinspehn, J.A.Jung und S.A.Studniarz,
J.Org.Chem. 32, 460 (1967).

36) Y.L.Chow und C.J.Colon, J.Org.Chem. 33, 2598 (1968).

37) G.Ciamician und P.Silber, Ber.Dtsch.Chem.Ges.
36, 4266 (1903).

38) R.Stoermer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 44, 667 (1911).

39) T.S.Sulkowski und S.J.Childress, J.Org.Chem. 28, 2150 (1963).

40) B.Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975.

41) F.Bohlmann und Chr.Arndt, Chem.Ber. 91, 2167 (1958).

42) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil, Z.Naturforsch. 31b, 99 (1976).

43) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 122, (1966).

44) H.Möhrle und S.Mayer, Tetrahedron Lett. 1967, 5173.

45) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 23 (1966).

46) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 113 (1966).

47) H.Gnichtel, Chem.Ber. 103, 2411 (1970).

48) H.Korten und R.Scholl, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 34, 1904 (1901).

LEBENSLAUF

Geburtsdatum:	26. März 1952
Geburtsort:	Beuel-Bonn
Eltern:	Ursula Müller, geb. Jasper Karl-Josef Müller, Dr. jur.
Schulbildung:	April 1958 bis 1962 Volksschule in Niederdollendorf und Neuß 1962 bis 1970 Nelly-Sachs-Gymnasium Neuß
Reifeprüfung:	18. Juni 1970 in Neuß
Pharmazeutisches Praktikum:	September 1970 bis März 1972 Kopernikus-Apotheke in Düsseldorf
Pharmazeutische Vorprüfung:	16. März 1973
Studium:	SS 1972 bis SS 1975 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Staatsexamen:	Erster Abschnitt: 2. April 1974 Zweiter Abschnitt: 8. Oktober 1975
Approbation:	2. März 1976
Apothekertätigkeit:	November 1975 bis März 1976 Löwen-Apotheke in Bonn
Assistententätigkeit:	am 1. April 1976 Beginn der vorliegenden Promotionsarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle 1. April 1976 bis 1. August 1977 wissenschaftliche Hilfskraft. Seit 1. August 1977 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen